FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE N° 840

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Nicole MAUVAIS

née le 15 décembre 1931 à Paris V^e

Présentée et soutenue publiquement le : 18 juin 1962

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA POLYMYXINE UTILISEE PAR LA VOIE PARENTERALE A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS DE SEPTICEMIES A PYOCYANIQUE

Président : M. M. LELONG, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Nicole MAUVAIS

née le 15 décembre 1931 à Paris V°

Présentée et soutenue publiquement le : 18 juin 1962

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA POLYMYXINE UTILISEE PAR LA VOIE PARENTERALE A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS DE SEPTICEMIES A PYOCYANIQUE

Président : M. M. LELONG, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMPLIAT (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Professeur de Clinique de Pédiatrie et Puériculture
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.
En témoignage de notre respectueuse reconnaissance
pour son enseignement et pour la bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée.

Nous remercions très vivement

Monsieur le Professeur MOLLARET

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
Chef de service de l'Institut Pasteur

Qui a bien voulu nous confier un des dossiers de son service, nous l'assurons de notre respectueuse gratitude.

A nos Maîtres

Monsieur le Docteur TUPIN

Avec notre vive reconnaissance pour son enseignement et les conseils qu'il nous a donnés.

En témoignage de notre admiration fervente.

Monsieur le Docteur LORTHOIARY

Qui nous a éclairé de ses conseils et guidé au cours de ce travail

Avec notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur MERCIE.

dont l'enseignement a décidé de notre orientation médicale.

Avec notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur OURY

Qui nous a fait profiter de son enseignement avec beaucoup de bienveillance.

En témoignage de notre fidèle attachement.

A nos Maîtres de la Faculté

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA POLYMYXINE

UTILISEE PAR LA VOIE PARENTERALE

A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS

I N T R O D U C T I O N

La POLYMYXINE est active "in vitro" sur de nombreux germes gram négatifs.

Elle se montre notamment très active vis-à-vis du Pseudomonas aeruginosa, germe responsable d'infections d'une haute gravité en recrudescence depuis la large diffusion de l'antibiothérapie qui bouleverse la flore de l'organisme et depuis la multiplication des manoeuvres instrumentales.

Son efficacité par voie buccale et son innocuité ont déjà été largement démontrées.

Pour prendre un exemple dans la littérature de langue française, citons la thèse de CAILLON en 1957 : "Traitement par la POLYMYXINE des gastro-entérites infantiles à Escherichia Coli".

Mais son emploi par voie parentérale fait l'objet de discussions. On redoute en effet la survenue d'accidents toxiques, pour le rein et le système nerveux.

Notre propos est de présenter trois observations d'infections à pyocyanique traitées avec succès par la POLYMYXINE par la voie intra-musculaire et dans un cas par la voie intra-veineuse.

A l'aide de ces observations et de celles qu'il nous a été possible de colliger dans la littérature, nous tenterons d'apprécier le bien-fondé des réserves concernant la POLYMYXINE utilisée par la voie parentérale, nous essaierons alors d'établir, en mettant en balance les avantages et les inconvénients, la place qui doit être réservée dans la pratique quotidienne à cet antibiotique.

1er CHAPITRE

PREMIERE OBSERVATION -

La première observation est celle de la jeune Brigitte B... adressée le 10 Janvier 1959 à l'âge de cinq semaines dans le Service du Docteur TURPIN à l'Hôpital de Meaux pour un syndrome toxique.

Antécédents :

- Grossesse normale,
- Enfant née à terme par forceps,
- Poids de naissance 3 kgs, 600,
- Alimentée au lait de vache,

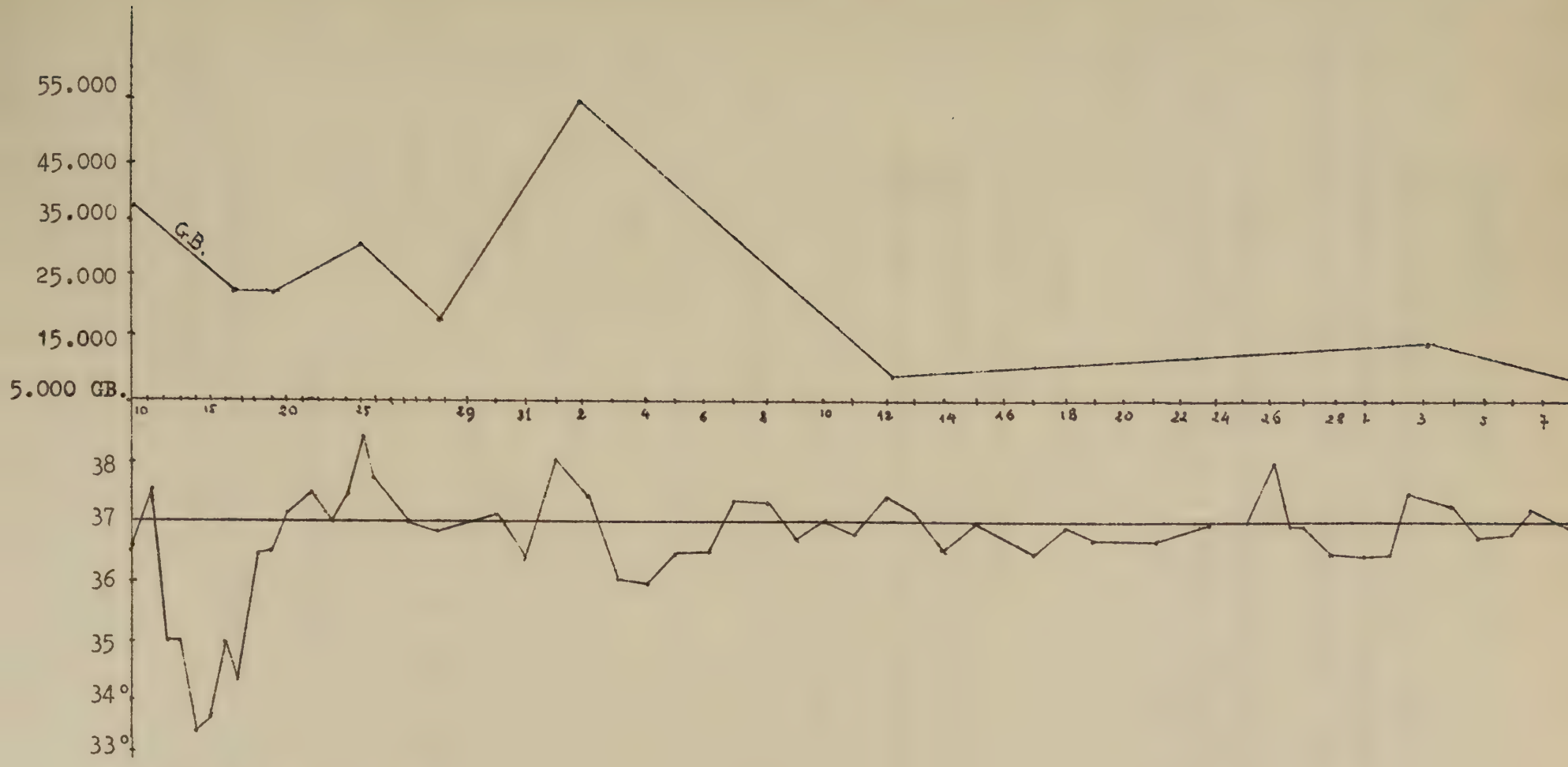
Le développement a été normal au cours du premier mois.

Le 6 Janvier apparaît :

- Un état fébrile 37°5 - 38° avec troubles digestifs, vomissements puis diarrhée.
- On rattache ces symptômes à une otite congestive et on institue un traitement par cathomycine et pénicilline dont les doses n'ont pu être précisées.

Elle est admise le 10 Janvier en état de deshydratation aiguë.

Elle est âgée de cinq semaines exactement. Son poids est de 3 kgs. 200.



10 M. 3 M. 10 M

Péni

Strepto 0,50

TERRA 0,12-0,75

I.V

- Polymyxine I.V. =10mg I.M.=10mg.

0,45 g./l. 0,10 g./l.

Urée

La température est à 36°5.

Elle est extrêmement agitée ; les yeux sont enfoncés dans les orbites, le teint est grisâtre, la fontanelle creuse, avec chevauchement des sutures, la langue est sèche, le pli cutané persiste, la respiration est rapide, superficielle.

L'auscultation pulmonaire est normale, ainsi que l'image thoracique à la radioscopie. Les bruits du coeur sont assourdis, le pouls est à 130. L'abdomen est très météorisé, le foie déborde de deux travers de doigt ; pas d'adénosplénomégalie.

- T.R. = ampoule rectale vide
- La nuque est souple, non ballante,
- Les réflexes ostéo-tendineux, Moroe et Grasping sont présents,
- Les tympans sont légèrement infiltrés. La gorge est normale.
- La N.F. montre : 3.880.000 G.R.
  36.600 G.B. dont 62 pour cent P.N.
- Coproculture = présence de staphylocoques non pathogènes.

Après dénudation veineuse au pli du coude gauche, on injecte 30 g. de plasma.

Puis on installe une perfusion de :

- Sérum glucosé ..... 175 cc
- Sérum salé ..... 175 cc
- ClK ..... 1 g
- Cl_2Ca ..... 1 g

} pour 24 heures.

10 millions de Pénicilline

Dans la soirée on note une légère amélioration ; l'enfant est moins agitée, les yeux moins creux, la langue est humide.

Elle n'a pas uriné, le sondage ramène 20 cm^3 d'urine contenant quelques cellules épithéliales, pas d'albumine.

Mais dans la soirée du II l'état est extrêmement inquiétant.

L'abdomen est très météorisé.

Pas d'urine depuis la veille, le sondage n'en ramène que 2 à 3 cm^3.

Emission d'une selle liquide verdâtre et à 20 heures, vomissements noirâtres continus. L'agitation est extrême, une crise convulsive généralisée survient.

La P.L. ramène un L.C.R. clair contenant :

- 4 éléments
- 0,40 g./l. d'albumine

La culture sera stérile.

On ajoute à la perfusion Largactil et Phénergan.

Le 12 on note une nette amélioration et après quelques jours difficiles encore, celle-ci paraît s'affirmer.

Le 17, on peut commencer la réalimentation orale tout en poursuivant la perfusion veineuse : le pli du coude gauche étant le siège d'un oedème, on doit dénuder le pli du coude droit.

Le 20, tout traitement peut être arrêté, l'état clinique est satisfaisant.

Mais le 25, l'aspect de l'enfant est à nouveau inquiétant :

- elle est très agitée, fébrile (38°5),
- son teint est grisâtre,
- elle a vomi un de ses biberons et a eu deux selles liquides verdâtres,
- l'abdomen est météorisé,
- elle a subi une chute de poids de 200 g.

Le tympan droit est infiltré mais surtout la plaie de dénudation du pli du coude gauche est le siège d'une suppuration. On fait un prélèvement de ce pus. Le pli du coude droit est oedématié.

L'hémogramme révèle une anémie (3 millions d'hématies mm^3), et surtout une hyperleucocytose (32.000). L'étude du L.C.R. montre 23 éléments, un gramme d'albumine. Celle du culot urinaire n'apporte que la notion de quelques polynucléaires non altérés, il n'y a pas d'albuminurie.

Devant ce tableau on est contraint de faire une dénudation veineuse du pied gauche et d'installer à nouveau une perfusion.

Elle comporte :

- Sérum glucosé ..... 250 cm^3
- Pénicilline ..... 10 millions
- Streptomycine ..... 0,50 g.
- TERRAMYCINE ..... 125 mg.

Le 26 l'état de l'enfant apparaît très sévère, elle est dans le coma, * a eu 2 crises convulsives généralisées dans la journée.

L'abdomen est extrêmement météorisé, la dénudation du pied gauche est le siège d'un oedème.

En outre apparaissent des macules d'environ 0,5 cm. de diamètre sur la base du thorax et le dos.

Une perforation spontanée de la partie antéro-inférieure du tympan droit laisse couler un pus verdâtre analogue à celui des membres. On en fait le prélèvement pour analyse.

En attendant les résultats bactériologiques le traitement ce jour est le suivant :

- Pénicilline ..... 10 millions
- Streptomycine ..... 0,50 g.
- TERRAMYCINE ..... 0,75 g.

en perfusion dans 250 cm^3 de sérum glucosé isotonique.

Le 27 l'état de l'enfant est complètement désespéré, elle est agonique, ne réagit plus à aucun stimulus.

Des plaies de perfusion et des abcès apparus sur le thorax aux endroits où étaient, la veille, constatées des macules, s'écoule un pus verdâtre.

On apprend alors l'isolement, dans le pus auriculaire, d'un bacille pyocyanique insensible à tous les antibiotiques. Ce germe sera retrouvé dans tous les prélèvements effectués sur le thorax et les plaies des membres.

On décide de tenter un traitement par la POLYMYXINE : l'état de l'enfant apparaît si critique que l'on se croit autorisé à choisir la voie intra-veineuse.

On installe, par voie sous-clavière, une perfusion comprenant 250 cm^3 de soluté glucosé, 20 mg. d'hémisuccinate d'Hydrocortisone et 10 mg. de POLYMYXINE (soit 2,5 mg./kg.).

La perfusion est bien supportée, elle n'entraîne ni convulsions, ni collapsus. La température tombe à 37°5.

A partir de l'instauration de cette thérapeutique la situation va se transformer. La courbe thermique se corrige progressivement. L'enfant émerge du coma. Au cinquième jour l'état est considérablement amélioré ; la conscience est réapparue, l'examen neurologique note seulement une hypotonie généralisée ; la courbe pondérale a cessé de chuter ; les suppurations se tarissent. Aussi peut-on cesser l'apport de POLYMYXINE par la voie veineuse - (la dose totale injectée par cette voie aura donc été de 50 mg.) que l'on remplace par l'injection intra-musculaire quotidienne de 10 mg.

Le 8 Février l'état clinique est si satisfaisant que l'on cesse totalement la POLYMYXINE.

La convalescence est longue mais se fait régulièrement ; aucun autre accident majeur ne viendra la troubler. Lorsque l'enfant quitte le Service, le 2 Avril, trois mois après son admission, elle apparaît entièrement guérie l'examen neurologique hémolytique est normal, l'hypotonie a disparu ; l'urée sanguine est à 0,10 g./litre, et il n'y a pas d'albuminurie. Un examen de contrôle est pratiqué le 9 Décembre 1960 ; le développement psycho-moteur est normal, l'examen somatique négatif. Un électro-encéphalogramme montre un tracé normal.

EN RESUME -

- Septicémie à pseudomonas survenue à la suite d'un épisode sévère de déshydratation. L'état est désespéré quand est instituée la POLYMYXINE par la voie veineuse. Guérison sans accident ni séquelle.

:-:-:-:-:-:-:-:-

DEUXIEME OBSERVATION - *

La jeune Chantal P..., 5 ans est admise le 13 Mai 1960 à la clinique de pédiatrie et de puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul pour un syndrome méningé apparu dans les suites d'une intervention pour cardiopathie congénitale.

Antécédents

- Accouchement en présentation de l'épaule, cri immédiat, pas de cyanose.
- Poids de naissance : 3 kgs. 120.

Dès les premiers jours l'enfant s'alimente mal. A 11 mois elle présente un retard staturo-pondéral net. Lors des premiers pas les parents remarquent qu'elle s'essouffle facilement et est obligée de s'accroupir fréquemment.

On soupçonne alors une cardiopathie congénitale, les signes cliniques (souffle systolique associé à une cyanose aux cris, une discrète dyspnée d'effort, un squatting) radiologiques, électriques et surtout une angiocardiographie permettront de poser le diagnostic de communication inter-ventriculaire.

Cette communication inter-ventriculaire est mal tolérée. Aussi après de multiples examens l'intervention chirurgicale est décidée.

L'enfant entre dans le Service de Chirurgie de l'Hôpital Marie Lannelongue le 25 Avril 1960. Elle est alors âgée de 6 ans.

L'intervention est pratiquée le 2 Mai 1960 (Docteur BLONDEAU).

Installation d'une circulation extra-corporéale entre oreillette droite et artère fémorale. La température de l'oesophage est abaissée à 7°. Un arrêt circulatoire total de 20 minutes permet d'ouvrir le ventricule droit, de repérer la communication inter-ventriculaire, de faire trois points de soie séparés. Puis

---

* Nous remercions très vivement Monsieur le Docteur CANTORBE et Monsieur le Docteur VASSAL qui ont bien voulu nous permettre de faire état de cette observation.

fermeture, reprise de la circulation extra-corporéale, réchauffement, défibrillation électrique du coeur vers 35°. Hémostase, ouverture de la plèvre droite, drainage déclive.

L'enfant a reçu durant les trois jours qui ont précédé l'intervention 20 mg./24 heures de Prednisone en vue d'éviter de possibles accidents hémorragiques. Elle reçoit immédiatement après un traitement de :

- 10 millions de Pénicilline
- 0,25 g. de streptomycine.

L'intervention s'est déroulée sans incident, le réveil est normal.

Le 3 Mai 1960 -

Dans la soirée le faciès est vultueux. On note une légère cyanose. L'état cardio-vasculaire et pulmonaire est satisfaisant. La radiographie montre une volumineuse poche à air gastrique. Une aspiration est installée, l'état s'améliore rapidement.

Le 4, retrait du drainage péricardique. Ascension thermique à 38°.
N.F. : 35.800 G.B.

Le 5 l'état est stationnaire.
Fièvre (38°5).
Auscultation cardiaque : bruits normaux
N.F. : 48.850 G.B. - 95 pour cent P.N. - 3.700.000 G.B.

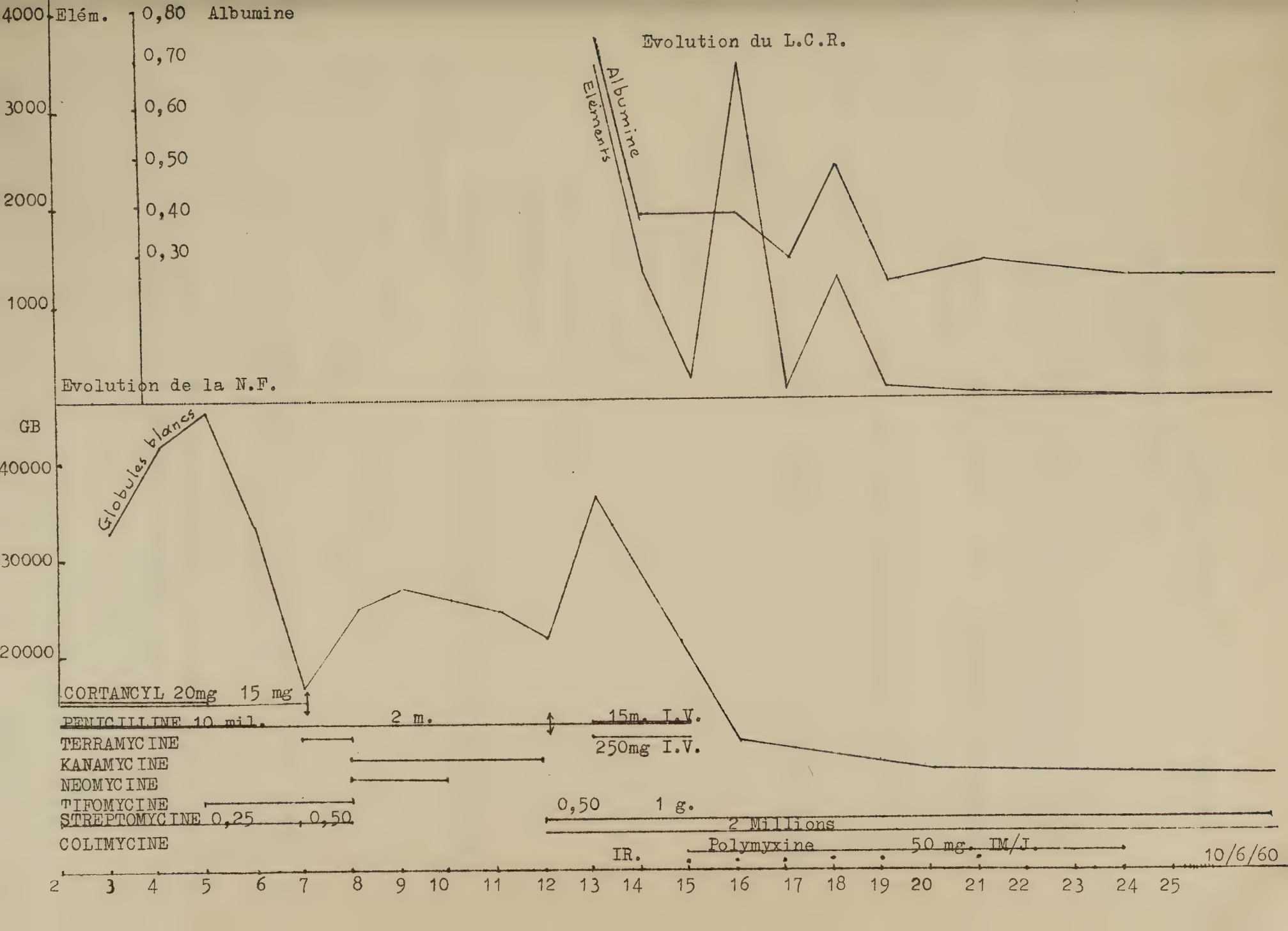
La radiographie du thorax montre une large ombre médiastinale.

Le 6, persistance de la fièvre,
N.F. : 35.200 G.B. - 86 pour cent P.N. = 3.490.000 G.R.

Le 7, apparition d'un melaena abondant puis émission de selles liquides fréquentes dans la journée et mêlées de sang noir. La température est à 38°.

N.F. = 18.000 - 64 pour cent P.N. -

on incrimine à l'origine de ce melaena les corticoïdes que l'on arrête.


Elém.
Albumine
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
4000
3000
2000
1000
Evolution du L.C.R.
Albumine
Eléments
Evolution de la N.F.
GB
Globules blancs
40000
30000
20000
CORTANCYL 20mg 15 mg
PENICILLINE 10 mil.
2 m.
15m. I.V.
250mg I.V.
TERRAMYCINE
KANAMYCINE
NEOMYCINE
TIFOMYCINE
STREPTOMYCINE 0,25 0,50
0,50 1 g.
2 Millions
COLIMYCINE
IR.
Polymyxine 50 mg. IM/J.
10/6/60
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

Le 8 le melaena persiste, la température est à 37°5 sans autre anomalie.

Le 9, ascension thermique brutale à 40°.
Le melaena a disparu.

Mais l'examen radiologique révèle une image en croissant clair sous les deux coupoles diaphragmatiques permettant le diagnostic de pneumopéritoine.

Le 10, régression du pneumo-péritoine, mais accentuation d'une céphalée apparue les deux jours précédents.

Les 11 et 12, céphalée de plus en plus violente, raideur discrète de la nuque. Température à 39°.

Le 13, c'est-à-dire onze jours après l'intervention, le syndrome méningé est très net.

- Céphalée,
- Vomissements,
- Raideur de la nuque,
- Signes de Kernig et Brudzinski
- Température à 40°.

La ponction lombaire pratiquée aussitôt ramène un liquide hypertendu et trouble contenant :

- 4.000 éléments,
- 0,80 g./l. d'albumine.

Pas de germes à l'examen direct, le liquide est mis en culture. L'hémogramme montre 31.800 G.B. - 85 pour cent P.N. - 3.900.000 G.R. -

Dès ces résultats l'enfant est transférée à Saint-Vincent-de-Paul. Et dans l'ignorance des résultats bactériologiques le traitement suivant est instauré.

- Perfusion de 15 millions de Pénicilline
  250 mg. de TERRAMYCINE } 24 heures

Par voie intra-musculaire :

- Tifomycine ..... 0,50 g.
- Streptomycine ..... 0,50 g.

Le 14 Mai 1960 -

Température 38°5

Le syndrome méningé est identique,

Il existe un discret ballonnement abdominal, pas de contracture, ni empatement. On note une légère polypnée.

L'examen clinique du thorax est par ailleurs muet.

La seconde ponction lombaire ramène un L.C.R. contenant 1.400 éléments tous polynucléaires altérés.

Les cultures révèlent qu'il s'agit d'un bacille gram négatif avant qu'il ne soit identifié de manière plus précise on augmente les doses de :

- Streptomycine ..... 1 g.
- Tifomycine ..... 1 g.

Le 15 Mai 1960 -

Le bacille est identifié, il s'agit d'un pyocyanique. Le traitement est dès lors modifié. On injecte par voie intra-musculaire :

- 50 mg. de POLYMYXINE,
- 1 g. de streptomycine,
- 1 g. de tifomycine,
- 2 millions de colimycine.

On associe une injection intra-rachidienne de :

- 5 mg. de POLYMYXINE,

- 5 mg. d'hémisuccinate hydrocortisone, (l'enfant pèse 16 kgs.).

Le traitement est poursuivi dix jours sans modifications sous l'effet de celui-ci l'état s'améliore rapidement.

- les signes méningés s'amendent promptement,

- le liquide céphalo-rachidien, après un grand clocher leucocytaire, tend à revenir vers la normale.

Le 21 Mai 1960 -

La culture du liquide céphalo-rachidien est stérile.

Le 24 Mai 1960 -

L'état de l'enfant est tout à fait satisfaisant, elle est apyrétique. L'examen neurologique est normal, on arrête la POLYMYXINE par voie générale. Poursuivant jusqu'au 10 Juin la Tifomycine, la Colymycine, la Streptomycine.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien ne contenant plus que onze éléments, la culture est négative et l'hémogramme ne montre plus qu'une très discrète leucocytose (cf. tableau).

L'enfant quitte le service le 22 Juin 1960, soit 40 jours après son entrée.

Son état est excellent, l'examen neurologique est strictement normal, l'électro-encéphalogramme est normal (pas de tracé antérieur).

Le culot urinaire n'a pas montré d'albuminurie.

L'enfant a reçu au total :

- 6 injections intra-rachidiennes de 5 mg. de POLYMYXINE et pendant dix jours 50 mg./jour de POLYMYXINE par voie intra-musculaire.

La tolérance a été parfaite.

Revue le 22 Février 1961 l'enfant est en parfait état.

La tolérance de ce traitement paraît avoir été excellente.

- Aucun signe d'atteinte rénale,

- Aucune manifestation clinique d'intolérance aux intra-musculaires et surtout aux injections intra-rachidiennes.

- Aucun trouble neurologique entraîné par ces dernières. Tout au plus peut-on noter une remontée des éléments cellulaires du liquide céphalo-rachidien le jour de la première injection intra-rachidienne de POLYMYXINE ? mais il est difficile de l'attribuer fermement à une irritation méningée provoquée par l'antibiotique ; en effet elle est fugace, s'est promptement corrigée et on peut tout aussi bien l'attribuer à l'évolution de la méningite elle-même.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

TROISIEME OBSERVATION -

La troisième observation est celle de Madame Arlette L... adressée dans le Service du Professeur MOLLARET le 11 Janvier 1961 pour complication d'avortement provoqué. (Nous sommes heureux de remercier Monsieur le Professeur MOLLARET et Monsieur le Docteur BASTIN d'avoir bien voulu nous permettre de faire état de cette observation).

La malade âgée de 29 ans, trouvée chez elle dans le coma aurait fait plusieurs tentatives d'avortement par injection d'eau savonneuse.

Le 11 Janvier 1961 -

A son entrée dans le Service, elle est dans un coma vigile.

- présente une hémiplégie gauche, une paralysie faciale gauche, type central,
- bruits du coeur régulier, tension artérielle 11-8, pouls 132,
- on note une cyanose mais l'auscultation pulmonaire est normale,
- fréquence respiratoire : 22,
- Hyperthermie : 35°8,
- L'utérus est globuleux, ramolli, correspondant à une grossesse de 2 mois 1/2 environ. Le col, mou, est fermé, on ne ramène pas de sang.

On conclut à une embolie gazeuse et on institue le traitement suivant pour 24 heures :

Perfusion de :
- sérum glucosé ..... 5 x 500 cm^3
- Pénicilline ..... 5 x 1 million
- bromure de chloral ..... 5 x 1 g.
- cytochrome ..... 500 cm^3

} intra-veineuse

- Streptomycine intra-musculaire ..... 1 g.
- Anatoxine tétanique ..... 2 cm^3

Le 12 Janvier 1961 -

- Réapparition progressive de la conscience,
- La paralysie faciale a complètement régressé,
- le signe de Babinski persiste à gauche avec diminution de la force musculaire et du tonus de l'hémicorps gauche.
- Les réflexes ostéo-tendineux de l'hémicorps gauche sont vifs.

L'hémogramme montre :

3.900.000 G.R.

14.600 G.B. { 75 pour cent P.N. / 2 pour cent éosino. / 17 pour cent lympho. / 6 pour cent monocytes

- Urée = 0,25 g./l.
- Electro-encéphalogramme : foyer frontal droit de $\triangle$ rythmique diffusant parfois à gauche avec conservation de $\rangle$.
- traitement : on poursuit la perfusion intra-veineuse pour 24 heures.

- Sérum glucosé isotonique	5 x 500 cm3	I.V.
- Pénicilline	5 x 1 million	
- Br. de chloral	5 x 1 g.	
- Clk	+ 3 g.	

- Streptomycine intra-musculaire ..... 1 g.

Le 13 Janvier 1961 -

- La malade est parfaitement consciente mais se plaint de céphalées,
- A l'examen : hémiparésie gauche et Babinski gauche persistent,
- Température : 37°8.

Les examens ce jour montrent :

- Hématocrite 43 pour cent - Ph = 7,35,
- Co2 total 51 volumes - p. Co2 40 mg./Hg.

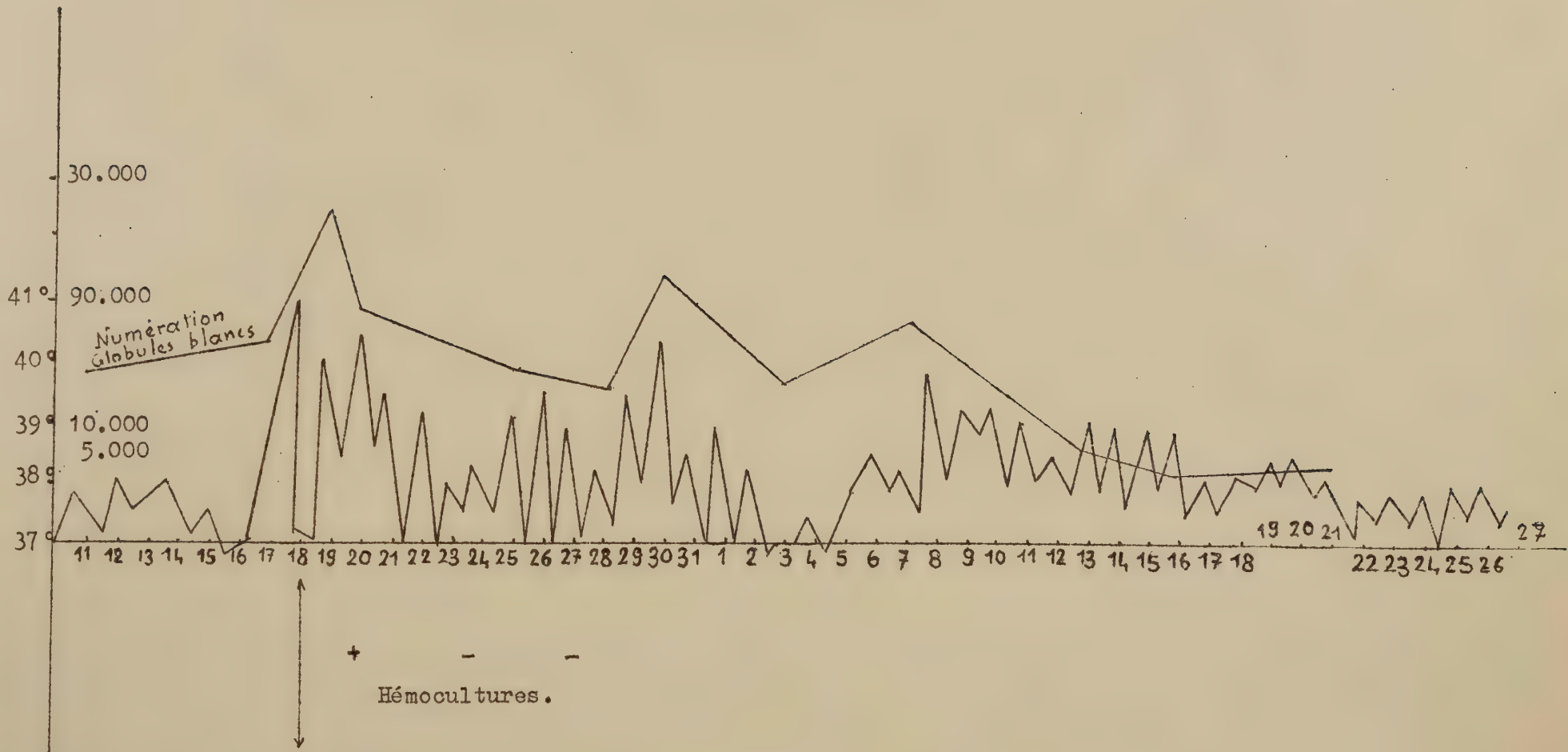
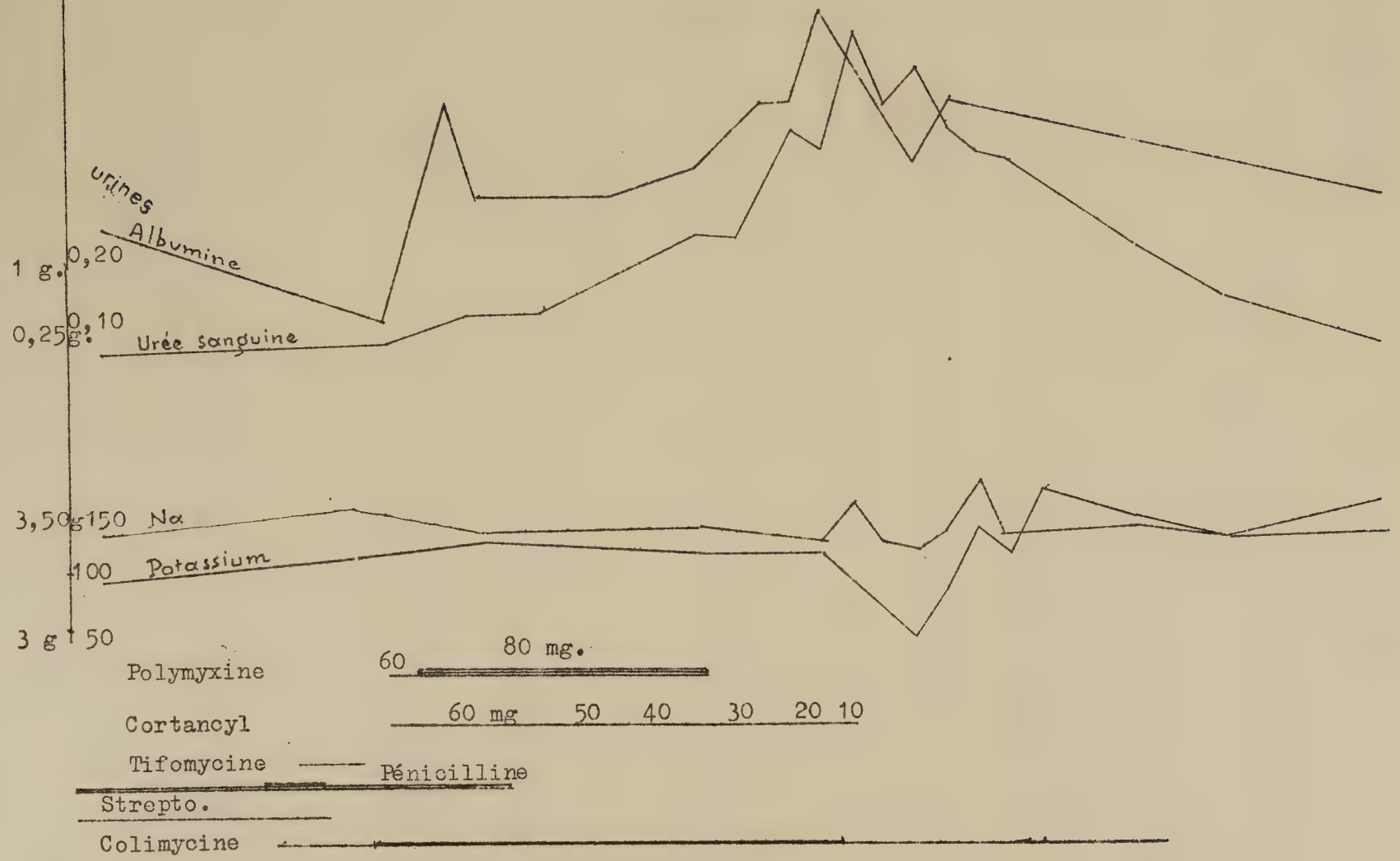

30.000
41° 90.000
Numération
Globules blancs
40°
39° 10.000
5.000
38°
37°
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
+ - -
Hémocultures.

Tableau III

Tableau III (suite)



- Na = 3,20 g./l. - K = 130 mg. pour mille,
- Protides = 74 g./l.
- Urée = 0,25 g./l.

Le 17 Janvier 1961 -

Mais le 17 janvier 1961 la température monte brutalement à 41°3. La malade a eu des frissons, une céphalée violente et a vomi.

On trouve à l'examen : une hépatomégalie,
on trouve à l'auscultation : un foyer pulmonaire de la base gauche, un souffle systolique apexo-axillaire très intense.
On apprend qu'un souffle systolique aurait été signalé à la malade il y a huit ans, mais non retrouvé lors d'examens ultérieurs.

De l'utérus entrouvert s'écoulent des pertes fétides.

La ponction lombaire ramène un L.C.R. clair contenant 3 éléments mm^3. La N.F. montre : 17.000 G.B., 3.800.000 G.R.

L'hémoculture sera positive, le germe est un bacille gram-négatif. L'électrocardiogramme montre un aspect d'ischémie dans la dérivation postérieure et gauche.

Le traitement ce jour est :

- Colimycine ..... 6 millions
- Streptomycine ..... 1 g.

} par voie intra-musculaire

- Pénicilline ..... 50 millions
- Hydrocortisone .....150 mg.

} par intra-veineuse dans du sérum glucosé

Le 18 Janvier 1961 -

On pratique une hystérectomie totale et on ajoute au traitement médicamenteux la tifomycine à la dose de 2 g.

Le 20 Janvier 1961 -

Le germe est identifié il s'agit d'un bacille pyocyanique sensible à la Colimycine, Kanamycine, POLYMYXINE. On retrouve le germe dans les trois hémocultures pratiquées lors du clocher thermique et dans le liquide prélevé au cours de l'hystérectomie.

On poursuit le traitement :

- Pénicilline ..... 5 millions I.V.
- Hydrocortisone ..... 25 mg.
- Colimycine ..... 12 millions

en associant :

- POLYMYXINE intra-musculaire à la dose de 60 mg.
- La Prednisone ..... 60 mg.

On note l'apparition de taches violacées au niveau du gros orteil droit.

Le 21, la température est à 39°.

Plusieurs autres taches violacées apparaissent au talon droit, orteil gauche et main droite.

Le 24 Janvier 1961 -

Température 38°5,
Nouvelle tache au niveau du médius droit,
Première hémoculture négative.

Le 25 Janvier 1961 -

Température 39°2,
Electrocardiogramme inchangé,
Electroencéphalogramme : montre une importante amélioration.
On arrête la Pénicilline, l'Hydrocortisone.

On poursuit : Colimycine intra-musculaire : 12 millions
POLYMYXINE ..... 80 mg.
Prednisone ..... 60 mg.
} 24 heures

Le 28 Janvier 1961 -

Température 38°5, qui peut être expliquée par une lymphangite du membre supérieur gauche perfusé.
N.F. = 13.600 G.B.
4.460.000 G.R.
Hémoculture négative,
L'auscultation cardiaque est inchangée.

Le 29 Janvier 1961 -

Température 40°
Abcès de la paroi que l'on incise.
N.F. = leucocytose passe à 22.000 G.B.

Le 30 Janvier 1961 -

ARRET DE LA POLYMYXINE

On poursuit le traitement par Colimycine : 12 millions, on baisse progressivement la prednisone.

On note l'urée sanguine : 1,15 g./l.
Albuminurie : 0,35 g./l.

Le 3 Février 1962 -

La température est revenue à la normale,
la leucocytose s'est abaissée à 13.000 G.B.,
mais les signes d'insuffisance rénale s'accentuent comme le montre le tableau 2.

L'élément le plus important est le taux d'urée sanguine qui s'élève à 2,70 g./l. Le 4 Février 1961 le taux d'urée est à 2,50 g./l., le 6 Février (diurèse de 1.800 ml.) l'intolérance gastrique est ce jour absolue et nécessite l'installation d'une perfusion de :

- Sérum glucosé	700 cm^3	24 heures
- ClNa	4 g.	
- ClK	4,5 g.	

qui sera poursuivie jusqu'au 9 Février.

Le 9 Février les vomissements ont cessé. L'urée sanguine est à 1,80 g./l. la diurèse est de 2.300 cm^3.

On assiste les jours qui suivent à une amélioration rapide, le taux d'urée sanguine et l'albuminurie s'abaissent progressivement. L'urée sanguine est à 0,35 g/l. Mais on trouve dans le culot urinaire de nombreux leucocytes altérés et la présence de protéus qui explique sans doute le train fébrile persistant ; infection urinaire traitée par Rufol, Gantrisine puis Furadoïne.

Le 16 Mars 1961 -

La mâlade sort du Service.

A l'examen neurologique :

- Hypertonie du membre inférieur gauche,
- Achilléen gauche très vif,
- Ebauche de clonus du pied gauche,
- Membre supérieur gauche gêne aux mouvements des 4ème et cinquième doigts,
- Abdomen souple, pas d'hépatosplénomégalie.

Auscultation pulmonaire : disparition des signes pathologiques.
Cardiaque : souffle systolique persistant à maximum méso-cardiaque.

Examens complémentaires :

Urée sanguine = 0,20 g./l.
Culot urinaire = pas d'éléments anormaux, absence d'albumine,
P.S.P. < 55 pour cent.
Van Slyke - bonne élimination par rapport au débit.

EN CONCLUSION :

Embolie gazeuse avec hémiplégie gauche compliquée d'une septicémie à pyocyanique avec endocardite aiguë.

La POLYMYXINE E par voie intra-musculaire a été un des éléments du traitement. Elle a été correctement supportée.

Certes deux ordres d'incidents ont émaillé l'évolution où elle peut être incriminée.

1 - Un collapsus le jour où la dose de POLYMYXINE est élevée de 60 à 80 mg, mais très fugace, aisément corrigé et surtout la poursuite du traitement à la même dose ne l'a pas fait réapparaître.

2 - La survenue d'une néphrite mais la POLYMYXINE n'est pas seule à incriminer, il est difficile de faire la part de la responsabilité de la maladie elle-même et de chacun des éléments du riche traitement médicamenteux.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

IIème CHAPITRE

RAPPEL GENERAL SUR LA POLYMYXINE

I - ORIGINE :

La polymyxine est une substance anti-bactérienne produite par un microbe vivant dans le sol ; "le Bacillus Polymyxa", dont la découverte fut annoncée en 1947 par trois équipes de chercheurs :

- BENEDICT, LANGLYKKE,
- STANLEY, SHEPHERD et WHITE,
- AINSWORTH, BROWN et BROWLEE.

Par l'étude faite en divers milieux de culture on a élaboré ainsi plusieurs variétés de polymyxine : A, B, C et D, E.

Ce sont toutes des polypeptides plus ou moins complexes, ne différant que par les groupes d'acides aminés qu'ils renferment et par leur toxicité sur l'animal.

La polymyxine B, la moins toxique est seule retenue pour l'usage thérapeutique.

Elle est préparée par fermentation de la culture du Bacillus polymyxa pendans deux à cinq jours à 25° c dans un milieu neutre composé essentiellement de glucose, de sulfate d'amonium et de sulfate acide de potassium.

II - PROPRIETE PHYSICO-CHIMIQUE :

Les polymyxines sont des polypeptides complexes cycliques de caractère basique : la polymyxine B est un décapeptide que récemment HAUSSFMANN et GRAIG avaient séparé en deux groupes B_1 et B_2. Les acides aminés contenus dans la molécule sont :

la leucine, la phényl-analine, la thréonine et les acides et diaminobutyriques. Cette composition a été confirmée par des dosages chromatographiques P.M. : 1.220.

C'est une poudre blanche cristallisée qui fond avec décomposition à 228-230° obtenue sous forme de chlorhydrate ou de sulfate.

C'est cette dernière forme qui est utilisée en thérapeutique car elle est moins irritante. Sous forme de poudre sèche et en solution elle est d'une excellente stabilité ; son pH varie entre 5 et 7,5.

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE :

In vitro, elle possède une action sélective sur les germes Gram négatifs dont certains sont résistants aux antibiotiques et agents chimiothérapiques connus actuellement. Elle est plus active en milieu acide où elle détruit ou inhibe les souches : d'E. coli, salmonella - typhique, klebsiella-pneumoniae, hémophyllus influenzae, pseudomonas-aéroginosa, Brucella-abortus, Shigella-dyssentérium et le vibrion-cholérique. Son spectre est relativement étroit, ce qui offre l'avantage de n'entraîner ni stérilisation, ni déséquilibre de la flore intestinale.

In vivo, elle protège le lapin et la souris de la plupart des infections expérimentales à germes Gram négatif, à concentrations sanguines allant de 0,1 mcg. à 1,3 mcg. par millilitre.

IV - MODE D'ACTION :

Les travaux de JAWETZ et COLEMAN ont montré qu'elle a une action essentiellement bactéricide, liée à un développement d'une très rare résistance des germes ; elle agirait au niveau de la membrane cellulaire qu'elle détruirait entraînant secondairement une lyse microbienne.

V - ABSORBTION - EXCRETION :

Par voie orale la polymyxine n'est absorbée par la barrière cellulaire digestive, tout au moins en quantité dosable et ceci du fait même peut être de sa constitution polypeptidique. Ce point a été l'objet de nombreuses controverses et c'est pour cela que bon nombre d'auteurs encore, la manient avec une extrême prudence.

Par voie intra-musculaire, elle diffuse rapidement dans le courant sanguin : son élimination s'effectue totalement au bout de 12 heures en moyenne. Aux doses usuelles elle n'a pas été décelée dans la bile ni le liquide céphalo-rachidien ; elle ne traverse pas les membranes cellulaires et demeure intégralement dans le plasma ; elle n'est donc pas hémolytique.

A dose minime par voie intra-rachidienne, son élimination est plus retardée et elle peut être responsable d'accidents neurologiques plus ou moins transitoires.

Dans une première partie nous résumerons les observations que nous avons pu recueillir dans la littérature où l'emploi de la Polymyxine B par voie parentérale fait l'objet d'une analyse précise.

Dans une seconde partie nous classerons les accidents et incidents observés et nous nous efforcerons d'apprécier leur sévérité et la responsabilité de la Polymyxine dans leur survenue.

1 Cas - Elizabeth BRAKELEY

	Traitement	
fille 3 ans 1/2 RACE NOIRE. Admise avec le diagnostic de pneumonie et qui présente le lendemain de son admission un syndrome méningé La ponction lombaire ramène un L.C.R. contenant : 500 éléments 65 % lympho culture : Hémophilus Influenzae	1er jour I.R.: 25 mg. streptomycine I.M. 30.000 U. Pénicilline toutes les 3 heures. 125 mg. streptomycine toutes les 4 heures 1 g. sulfadiazine puis 0,5 g. toutes les 4 heures 2ème jour I.R. 50 mg. de streptomycine mais l'hémophilus Influenzae est isolé dans le L.C.R. et l'hémoculture on arrête le traitement précédent et on commence le traitement par la POLYMYXINE.	POLYMYXINE. I.M. : 10 mg. (toutes) les 4 heures 10 jours I.R. : de 1 mg. le 2ème jour 3, 5 mg. les 3ème, 4ème jours Le LCR est stérile 3 jours après le début du traitement par la POLYMYXINE. ACCIDENTS : - fébricule persistante malgré un L.C.R. stérile - troubles de la marche : sensation de dérobement des membres inférieurs, ROMBERG + sont constatés à la sortie de l'hôpital mais ont disparu 7 semaines plus tard Sont-ils dus aux I.R. de Poly B ? à la Strepto ? à la maladie elle-même ? Rein - Analyses d'urines faites chaque jour montrent une albuminurie transitoire mais pas de notions du fonctionnement rénal avant le traitement par la Polymyxine.

MENINGITE A HEMOPHILUS INFLUENZAE (21)

8 Cas SWIFT - BUSHY

Nourrisson fille 9 mois Pds = 18 lb syndrome méningé confirmé par P.L. L.C.R. 5.000 éléments 92 °/o P.N.	Traité pendant 48 heures par : SULPHADIAZINE 0,5 g./j. PENICILLINE 300.000 U/j I.M. 25.000 U. I.R. dès l'isolement du germe dans le L.C.R. : HEMOPHILUS INFLUENZAE On associe	POLYMYXINE IM = 40.000 U/toutes les 4 heures 17 jours IR = 5.000 U le 1er jour 10.000 U 7 jours } 11 injections 15.000 3 jours Les cultures négatives le lendemain de la 1ère I.R. Incidents : Fébricule persistante 17 jours malgré un L.C.R. stérile, et l'amélioration clinique et attribuée par les auteurs à la Polymyxine.
Nourrisson garçon 9 mois Pds = 21 lb Méningite à HEMOPHILUS Influenzae	traité par Pénicilline I.M. 50.000 U. toutes les 6 heures pendant 5 jours Dès l'isolement du germe Pénicilline arrêtée On administre	POLYMYXINE E I.M. = 125.000 U toutes les 4 heures 15 jours I.R. = 25.000 U 2 jours } 15 Injections 37.500 U 4 jours après le début du traitement par la POLYMYXINE température 37° L.C.R. stérile Mais 14 jours après le début du traitement rechute clinique et biologique. Mise en évidence dans le L.C.R. de pneumocoques. Evolution mortelle Examen Ana. Pathol. mise en évidence de Pus contenant du pneumocoque sur hémisphères cérébraux. Pas de lésions imputables à la Polymyxine.

Garçon : 18 mois Pds. = 3 lb P.L. LCR = 5.200 E.L. germe: Hemophilus Influenzae	Traité d'emblée par	POLYMYXINE E. I.M. = 125.000 U toutes les 4 heures 22 jours I.R. = 30.000 18 Injections I.R. 5.000 U Pénicilline I injection Apyrétique au 6ème jour du traitement L.C.R. stérile 19 heures après le début du traitement Accident = 0
Garçon 3 ans 1/2 Pds : 34 lb PL LCR 29.000 éléments 91 °/o P.N. germe : Hémophilus Influenzae	traité par (SULPHADIMIDINE = 2 g. (toutes les 4 H. (PENICILLINE I.M. 50.000 U. toutes les 4 H. Pendant 24 heures le lendemain on arrête LCR la SULPHADIMIDINE on associe	POLYMYXINE E. I.M. : 200.000 U toutes les 4 heures 6 jours I.R. 60.000 U POLYMYXINE E 9 Injections + 2.500 U PENICILLINE 9 Injections Puis PENICILLINE I.R. seule 25.000 U 8 Injections associée à PENICILLINE I.M. : stérile 24 heures après le début du traitement par la POLYMYXINE Accident : Hypotonie des membres inférieurs qui a duré 6 semaines - Régression complète.
Garçon : 2 ans 1/2 Pds : 34 lb LCR : 18.300 éléments 95 °/o P.N. germe : hémophilus Influenzae	Traité d'emblée par	POLYMYXINE E. I.M. : 175.000 U toutes les 4 heures — 4 jours 150.000 U — 8 jours I.R. : 40.000 U 2 par jour - 4 jours 40.000 U 1 jour 2.500 U Pénicilline 2 jours — 11 injections 30.000 U culture négative 8 heures après la 1ère injection I.R. de POLYMYXINE - Amélioration clinique - en 48 heures Accidents : Rash sur visage et tronc pendant 3 jours Hypotonie des membres inférieurs qui a duré 3 mois.

ENFANT 33 mois fille Pds 27 lb LCR 1.440 éléments 60 °/₀ Poly. H. Influenzae isolé	Hémophilus Influenzae isolé dans LCR tra ité d'emblée par	POLYMYXINE IM (200.000 U. ttes les 4 heures 11 jours (200.000 U. ttes les 8 heures 2 jours IR (40.000 U. 6 Injections (20.000 U. 2 Injections LCR Stérile 24 Heures après le début du traitement Accidents : 0
Garçon 22 mois Pds 22 lb	traité par 2,5 g./j. SULPHATRIAD 4 g./j. SULPHADIMIDINE dès l'isolement du germe dans L.C.R.	POLYMYXINE IM 100.000 U/ttes les 4 heures - 8 jours IR 40.000 U. 2 fois par jour 2 jours) 40.000 U. 1 fois par jour 2 jours) amélioration clinique nette 24 heures après le début du traitement. Accidents : 0
Garçon 34 mois Pds 31 lb L.C.R.= 26.000 éléments 98 °/₀ Poly H. Influenzae isolé	SULPHADIMIDINE 1,5 g./J. 1 injection seulement Puis	POLYMYXINE I.M. 150.000/ttes les 4 heures 13 jours I.R. 40.000 U. 6 Injections Apyrétique en 24 heures LCR stérile en 3 jours Incidents: urticaire pendant 24 heures (notion d'urticaire dans les Antécédents). Hypotonie des membres inférieurs durant 25 jours.

MENINGITES A PYOCYANIQUES

BLATTNER cite 1 cas de HAYES et YOW (3)

jeune fille âgée de 17 ans présente un syndrome méningé confirmé par la PL on isole dans le LCR le Pseudomonas Aéruginosa	Traitement PENICILLINE STREPTOMYCINE AUREOMYCINE SULFADIAZINE Dès les résultats de l'antibiogramme on modifie le traitement Administrant	POLYMYXINE IM : 80 mg./toutes les 6 heures le 1er jour puis 40 mg./toutes les 4 heures pendant 10 jours IR : 2 mg. 2 injections par jour pendant 10 jours le LCR dès le lendemain du traitement par la POLYMYXINE est stérile. I.M. : 40 mg. toutes les 4 heures I.R. : 2 mg. 2 injections par jour } 4 jours 11 jours après l'arrêt du traitement 2ème rechute POLYMYXINE I.M. : 40 mg. toutes les 6 heures - 16 jours I.R. 2 mg. 4 jours Accidents : Douleurs lombaires et des membres inférieurs qui obligent à interrompre les injections I.R. de POLYMYXINE Nausées et vomissements lors des injections I.M. stoppés par Pyribenzamine. Rénaux = 0 Revue 7 mois après sa sortie de l'Hôpital le seul signe pathologique est une baisse de l'audition. Mais il faut noter que la malade avait été traitée avant la Polymyxine par de la Streptomycine.

MENINGITES A PYOCYANIQUE (12)

1 cas F. JAMETZ

Enfant 2 ans 1/2 Méningite à PYOCYANIQUE Secondaire à Intervention Chirurgicale chez un traumatisé du crâne	{ PENICILLINE { AUREOMYCINE I.R. = 25 mg. de Streptomycine 1 injection Paralysie transitoire sur les résultats de l'antibiogramme on modifie le traitement l'auteur cite	POLYMYXINE I.R. : 5 mg. 4 injections quand on arrête le traitement - rechute clinique et biologique qui nécessite la reprise du traitement. Accidents : 0

35 cas de malades atteints de méningite à PYOCYANIQUE traités avec succès, sans incident par la Polymyxine.

2 Cas - MENINGITES A PYOCYANIQUE (II)

JANBON, PASSOURANT, BERTAND

1er cas secondaire à rachianesthésie 2ème cas secondaire à intervention chirurgicale sur fosse postérieure	Pseudomonas aéruginosa sensible à Aérospirine	I.R. : 5 mg. I par jour durée non mentionnée guérison sans incident.
Garçon 2 ans méningite secondaire à 1 intervention pour méningocèle lombaire	2 CAS - J. PARK-Biehl - Peni IM 300.000 puis 600.000 U/J. Auréo 750 mg./j. gantrisine 4 mg./j. Pas d'amélioration biol. Ensuite Tifomycine 600 mg. IM Puis Strepto IM I.R. doses non données le Pseudomonas aéruginosa persistant dans le L.C.R. on arrête Streptomycine sur les résultats de l'antibiogramme on administre	HAMBURGER (20) POLYMYXINE (associée à Tifomycine) IM 37 mg./j. 6 jours IR 1 mg. 6 injections LCR stérile 24 heures après début du traitement Par la Polymyxine, mais au 8ème jour rechute culture (+) IM 37 mg./j. IR 1 mg./IR 1 puis 2 IR/J.) 25 j. Accident = 0 Irritabilité, anorexie, insomnie durant le traitement
au cours d'une miliaire, et méningite tuberculeuse une surinfection est installée.	streptomycine dès isolement du bacille Pyocyanique on administre	Polymyxine I.R. 5 mg./I.R. durée non précisée guérison sans incident.

TRAPPELL

Garçon 5 ans 1/2 Méningite au décours d'un traitement Radiothérapique sur épendymoblastome	Pénicilline Streptomycine Oxytétracycline dès les résultats de l'antibiogramme	POLYMYXINE I.M. = 200.000 U. toutes les 4 heures I.R. = 40.000 3 injections espacées de 12 heures puis 1 toutes les 24 heures Accidents : douleur intense des membres inférieurs lors de l'injection I.R. Anorexie ; vomissement Albuminurie discrète et transitoire, avec présence de cylindres hyalins et granuleux dans le culot urinaire éosinophilie sanguine.
2 CAS A/ DEVRIENDT (6)		
Enfant de 11 ans Syndrome méningé apparu 18 jours après appendicectomie sous rachianesthésie LCR : 310 éléments germe : Pseudomonas Aeruginosa	Strepto I.M. = 1 g. Pénicilline : 6 millions Sulfadiazine 6 g. } 24 heures dès l'isolement du germe on modifie le traitement TIFOMYCINE buccale 3 g./j./12 jours puis I.M. Associée ensuite à Néomycine	au 18ème jour on administre POLYMYXINE : I.M. 3 mg./kg./pds./j. 8 Jours I.R. 10 mg. tous les jours puis 5 mg. tous les 2 jours Incidents : Picotements douleurs des membres inférieurs. Rechute clinique et biologique nécessite reprise du traitement IR = 10 mg. entraîne convulsions généralisées, délire, nécessite administration de LARGACTIL, PHENERGAN, DOLOSAL troubles régressent en quelques jours A la sortie examen neurologique, rénal négatif.
Syndrome méningé au 15ème jour de la vie chez un nouveau-né opéré au 2ème jour do méningocèle LCR = purulent Germe isolé pyocyanique	sensible à Polymyxine Néomycine	POLYMYXINE I. Ventriculaire : 2 mg. 5/j. 4 jours 2 mg. 5 tous les 2 jours 18 jours I.M. 2,5 mg./Kg./j. 26 jours I.R. : 4 injections - Dès la 1ère IR le LCR devient stérile, Accident : 0

1 cas -	Méningites à pyocyaniques (16) MABILLE, BERNES, COCHINARD	
Méningite à pyocyanique après fermeture d'une fistule crânienne chez un blessé, opéré un mois auparavant pour esquillectomie, et extraction de la balle, et atteint d'hémiplégie gauche à son entrée	POLYMYXINE (3 jours) Tifomycine 2 g/j (I.M. 1er jour, 2ème jour 50 mg., 3ème jour 25 mg 2 jours (I.R. 5 mg - 3 jours Dès l'identification du pyocyanique	<u>Etat biologique</u>: LCR stérile 48 heures après le début du traitement par POLYMYXINE - <u>Etat Clinique</u>: Le sujet qui à son entrée était dans un coma vigil entrecoupé de phases d'excitation sombre rapidement dans un coma profond avec oligurie, puis anurie, albuminurie, hématurie (urée = 0,51) - Ionogramme, modification dans le sens d'une hypertonie. Atteinte rénale attribuée à la POLYMYXINE qui aurait contribué à l'aggravation fatale de l'état du malade.
5 cas 5 cas de méningite à pyocyaniques - guéries -	E. JAWETZ (13) Ttaitées par	POLYMYXINE - I.R. doses 5 mg/1 inject. I.R./J. (14 j.) Incidents - Fièvre Céphalées après les injections I.R.
1 cas "Hôpital Emibio Rebos" Méningite à pyocyanique consécutive à une rachi-anesthésie donnée pour intervention gynécologique chez une femme de 21 ans -	cité dans Revista Paulista de Médecine <u>Traitement</u> Pénicilline- IM - 1.200.000 U./j. IR - 50.000 U. Streptomycine IM - 1 g./j. Sulfadiazine - Auréomycine	Sao-Paulo (14) POLYMYXINE IM- 25 mg toutes les 6 heures (durée non IR- 5 mg. mentionnée) <u>Incidents</u> - après les IR - Céphalées violentes douleurs lombaires et des membres inférieurs Agitation, hypertonie musculaire, raideur méningée, fièvre - après l'injection IR tout rentre dans l'ordre avec sédatifs - rein = 0

MENINGITE A BACTERIUM FAECALIS (17)

MAC GILL

Syndrome méningé apparu chez une jeune femme de 28 ans qui avait subi peu de temps auparavant une intervention O.R.L. On isole le Bactérium Faecalis Alcaligines dans le LCR de la 1ère ponction lombaire - 2ème ponction lombaire : Culture pure de ce germe.

A l'entrée :
R.O.T. rotulien droit très vif
gêne à la mobilité du bras droit.

Le lendemain :
R. rotulien droit diminué
Germe sensible à la POLYMYXINE seule

POLYMYXINE

I.M. - 250.000 U. toutes les 6 heures
I.R. - 100.000 U. - 3 injections à 12 heures d'intervalle-

LCR stérile 48 heures après le début du traitement.

Accidents -
Douleur au point d'injection
Intense réaction méningée après I.R. oblige à stopper celles-ci -
Troubles de la marche -
Diminution des achiléens
Rétention d'urines,
Incontinence faecale.
Un mois après sa sortie, elle marche normalement, le R. rotulien droit encore diminué,
achiléen -
Contrôle sphinctérien satisfaisant -

MENINGITES A AEROBACTER CLOACAE
1 CAS - BERNHEIM et GERMAIN (2)

Nourrisson (fille) 40 jours Syndrome méningé - PL = LCR purulent - éléments incomptables - Aerobacter isolé -	Pénicilline 10 millions - I.V. Sulfamides - 1 g. Streptomycine IR - 12,5 mg. Le lendemain - Isolement du germe - antibiogramme - Pénicilline arrêtée Sulfamides poursuivis associés à : Streptomycine 0,25 g. Chloromycétine 0,25 g. } I.M. Cortisone 12,5 mg. et :	POLYMYXINE I.R. = 2 mg POLYMYXINE 5 mg hydrocortisone } 13 I.R. dont 7 associées à Streptomycine 5 mg. 2 jours après le début du traitement, amélioration clinique et biologique - 5 jours après le début du traitement, diarrhée à coli 111 b4 = (POLYMYXINE buccale) - 10 jours après le début du traitement rechute clinique et biologique, on associe à la POLYMYXINE I.R., 2 mg., + Streptomycine I.R. 5 mg. - 7 injections - L.C.R. stérile après 7 injections - Accidents - S.N. - après 1 I.R. de POLYMYXINE, choc grave, après I.R. de POLYMYXINE + Streptomycine 5 mg. : coma hypothermie de plusieurs heures qui amène à suspendre les injections - Réversible sans séquelles - E.E.G. - 1 an après hospitalisation : normal Examen neurologique : normal Rein : 0
Nourrisson (garçon) 11 jours Syndrome méningé - Tension de la fontanelle - nuque raide - vomissements - cyanose - état clinique grave - convulsions Température : 39° - P.L. - liquide louche - Moraxella glucidolytics isolé -	- Pénicilline 5 millions - Elcosine 1 g. } I.V. (48 heures) Sur les résultats de l'antibiogramme on arrête la perfusion et on administre seule :	POLYMYXINE I.R. - 2 mg. - 8 injections - Accidents : La nuit qui suit l'institution de cette thérapeutique, crises convulsives sublintrantes, résistant à des doses considérables de gardénal - Ralentissement du rythme respiratoire, parésies.- On poursuit cependant les I.R. mais ces I.V. sont mal supportées et entraînent à chaque fois : pâleur, hypothermie.- Après 3 injections on baisse la dose à 1 mg. et on espace les injections 1 jour sur 2 - Au 5ème jour du traitement par la POLYMYXINE on constate une paraplégie flasque. Abolition de la motricité, des réflexes O.T. aux membres inférieurs, rétention d'urines - L.C.R. stérile 8 jours après le début du traitement - 23 jours après la constatation de la paralysie, examen neurologique normal. Revu 6 mois plus tard, examen psychomoteur normal Accidents rénaux : 0

1 CAS - MENINGITE A NEISSERIA CATARRHALIS BENTEGEAT ; POUYANNE, MARCY, SALLES (1)		
Garçon 13 ans - Syndrome méningé au 16ème jour d'une intervention pour tumeur du IVème ventricule avec drainage de la fosse postérieure - Isolement dans le LCR du Neisseria catarrhalis -	Pénicilline IM - 4 millions TERRAMYCINE IV - 500 mg. Néococcyl IR Soframycine - Puis : Tétracycline 1,5 g./j. Erythromycine 2 g./j. Sans résultats - On associe :	POLYMYXINE IR - 5 mg. - 2 par jour Transformation clinique spectaculaire dès la première injection I.R. - 25 jours après le début des signes méningés l'état clinique est satisfaisant - LCR - stérile - Incident = 0 - Secondairement méningite à staphylocoques dont l'évolution a été favorable -
1 CAS - MENIN GITE A MORAXELLA L'OFFI - GERBAULT, HELLEY et Coll. (9) Femme 20 ans - Méningite purulente à Diplocoques, étiquetté méningocoques avec 2 rechutes cliniques et biologiques sévères, malade comateuses agonique	Traitement avant identification du germe : Pénicilline - Sulfathiazol-Sumédine - Après amélioration passagère, rechute - on instaure traitement par : Soludagénan, Tifomycine, per os, Septoplix I.R. - L'état étant agonique ou associe : Pénicilline 10 millions IV Tifomycine IM Péni-strepto I.R. Tétracycline per os Malade comateuse - on administre le cocktail LABORIT puis :	POLYMYXINE I.R. : 3,5 mg. - 1 injection par jour pendant dix jours - clarification du LCR en trois jours, - malade sort du coma en cinq jours. Incidents : paresthésie - L.C.R. dissociation albumino-cytologique Rénaux : 0

E.M. YOW et J.M. MAYER (Texas - (7)
29 CAS D'INJECTION A PSEUDOMONAS

15 j. IM 2,5mg./kg./j.		Albuminurie	Hématurie	Cylind.	Azotémie	Doul. loc.	Fièvre	Paresthé.	Vertiges
Septicémie	2	1	0	0	0	1	1	1	1
Pneumonie	2	1	0	0	0	1	1	2	0
Abcès du poumon	1	0	0	0	0	1	0	1	0
Bronchectasie	2	0	0	0	0	2	0	1	0
Empyème	1	1	0	0	0	1	0	1	0
Pyélonéphrite	14	4	0	0	0	11	1	10	3
Prostatis	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Abcès sous-phrénique	1	0	0	0	0	1	1	1	0
Blessure surinfectée	2	0	0	0	0	1	1	1	0
Méningite	3	2	0	0	0	1	1	1	0
Sujets sont contrôlés 2,5 mg/kg/15 j.		4	2	2	2	8	2	6	1
		Troubles disparaissent dès l'arrêt du traitement -							
Total :	39	13	2	2	2	29	7	26	6
Pourcentage		33 °/o	5 °/o	5 °/o	5 °/o	74 °/o	18 °/o	67 °/o	15 °/o

	TRAITEMENT DE LA COQUELUCHE KAPLAN, FISCHER et KOHN (15)	
66 CAS △ hématologique bactériologique	POLYMYXINE IM = 4,8 mg/kg/j. - 5 jours	Analyses d'urines faites chaque jour durant le traitement et 3 jours après l'arrêt de celui-ci - Dosage de l'urée sanguine - <u>Incidents</u> : Sur 66 cas étudiés : Fièvre ..... 62 Albuminurie ..... 33 Leucocyturie ..... 26 Anorexie, Somnolence } 60 Albuminurie, leucocyturie transitoire disparaissent dès l'arrêt du traitement.

	PNEUMOPHTISIOLOGIE 3 CAS CITES PAR CAUVREAU et MOREAU (8)	
1 cas de bronchectasie chronique	Pyocyanique isolé des sécrétions bronchiques -	POLYMYXINE IM : 100 mg./j./8 jours Incidents : 0 Disparition du pyocyanique des sécrétions
Malade 33 ans - Fistule post-traumatique de la région moyenne du sternum Incision de 2 poches purulentes, dans lequel on met en évidence du pyocyanique sensible à		POLYMYXINE IM : 250 mg./j./4 jours Incidents : Insomnie, hyperexcitabilité, vertiges, paresthésies de la face et des extrémités (Trait, arrêté à cause de ces troubles) - Rénaux = 0
Abcès sous-phrénique, excision on isole pyocyanique dans pus	Pénicilline Streptomycine associée ensuite à	POLYMYXINE IM - 100 mg/j. - 5 jours - Incidents : albuminurie, traces qui disparaissent en quelques jours. Pas de notion de l'état du rein avant le traitement par la POLYMYXINE.
Ostéomyélite du pubis après prostatectomie - Incision - drainage -	I CAS CITE PAR MANOUKIAN (19) Traitement : Oxytétracycline 250 mg/ttes 6 heures 3 jours Le germe isolé : un pyocyanique étant sensible à la POLYMYXINE -	POLYMYXINE - IM 50 mg. ttes les 8 heures - 13 j. au 5ème jour rares pyocyaniques dans le pus, mais apparition de streptocoques, on associe localement : POLYMYXINE 50 mg. + 2.500 U. Bacitracine Incidents : douleur, engourdissement au point d'injection - Aucune réaction sanguine. -

1 CAS D'ENDOCARDITE POST-OPERATOIRE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

TEITEL-FLORMAN (22)

Fille de 14 ans - Endocardite apparue 5 mois après une intervention chirurgicale pour fermeture du canal de Botal (opération réalisée au moyen de circulation extra-corporéale).- Mais réintervention pour extraction d'un catgut siègeant dans l'oreillette droite, entourée d'une excroissance renfermant une culture pure de Pseudomonas Aeruginosa -	(Antibiotiques (Sulfadiazine puis	POLYMYXINE IM = 4 mg./kg./j. - 100 jours - Accidents = 0 Rénaux = 0

Au total nous avons rassemblé 203 observations de malades traités par la POLYMYXINE par voie parentérale.

- Dans 31 cas la POLYMYXINE a été utilisée par voie intra-rachidienne,

soit par cette voie seule ..... 12 cas,
soit associée à la voie intra-musculaire ..... 19 cas.

Parmi ces 31 malades,

- 7 ont présenté des troubles passagers : céphalées, lombalgies au cours de l'injection et cessant quelques heures après celle-ci.

- 5 des troubles prolongés pendant plusieurs semaines, type troubles du tonus, de la marche.

- 3 des accidents immédiats graves, état de choc, convulsions, coma, paraplégie flasque.

- Sur 203 malades :

- 191 ont reçu un traitement par voie intra-musculaire,

- 119 ont présenté au cours du traitement des troubles généraux, somnolence ou irritabilité, nausée, anorexie.

- 96 une fièvre prolongée ou une recrudescence fébrile,

- 56 des troubles du fonctionnement rénal,

- 31 douleur au point d'injection.

Voilà le dossier brut. Mais ces données numériques méritent une discussion attentive. Nous allons tenter maintenant d'apprécier la sévérité de ces accidents et incidents et surtout la responsabilité de la POLYMYXINE. Ce point est capital à préciser car il nous aidera ensuite à définir les limites de l'emploi d'un antibiotique dont l'intérêt apparaît majeur dans nombre d'infections gravissimes.

ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

ACCIDENTS IMMEDIATS GRAVES.-

Les accidents les plus graves survenus au cours d'un traitement par la POLYMYXINE par voie intra-rachidienne ont été signalés par BERTHEIM, GERMAIN et COURTIEU (2) chez deux très jeunes nourrissons.

1ère OBSERVATION -

SEI... Monique présente au 40ème jour de sa vie une méningite à germes gram négatifs. Elle est traitée à son entrée par pénicilline 10 millions IV et sulfamides 1 g. IV, streptomycine IR une injection de 12 mg.,5.

Mais le lendemain on identifie dans le LCR un Aerobacter cloacae. L'enfant est alors en état de mal convulsif avec collapsus et hypothermie 33°5.

Et sur les données de l'antibiogramme on arrête la pénicilline on maintient les sulfamides, on adjoint 0,25 g. de streptomycine, 0,25 g. de Chloromycétine, 12,5 mg. d'hydrocortisone par voie intra-musculaire et on associe un traitement quotidien intra-rachidien de 2 mg. de POLYMYXINE et 5 mg. d'hydrocortisone.

24 heures après le début de ce traitement le LCR s'éclaircit la culture sera négative, les convulsions ont cessé, mais des vomissements sanglants persistent. A la suite d'une nouvelle injection IR de POLYMYXINE-Hydrocortisone, un choc grave oblige les auteurs à espacer le rythme des injections à trois par semaine. Dix jours après le début du traitement une rechute clinique et biologique nécessite la poursuite de celui-ci et l'adjonction à la POLYMYXINE IR de streptomycine IR

à la dose de 5 mg. par injection. C'est à la suite d'une de ces injections que survient un choc et un coma avec hypothermie de plusieurs heures qui sera réversible.

L'enfant a reçu au total 13 injections IR de POLYMYXINE dont 7 associées à la Streptomycine. Elle quitte le service 2 mois après son entrée.

Revue par la suite régulièrement, son développement, et son tracé électro-encéphalographique ont été considérés un an après la guérison comme normaux.

2ème OBSERVATION.-

BOU... Hervé est admis onze jours après sa naissance pour une méningite purulente à germes gram négatifs et traité pendant 48 heures par :

- 5.000.000 de pénicilline
- 1 g. d'Elcosine

} I.V. par 24 heures.

l'état s'aggrave, le taux des éléments blancs du LCR continue à monter.

On identifie alors le germe en cause un Moraxella glucidolytica qui se révèle être sensible uniquement à la POLYMYXINE. Dès lors le traitement sera : 2 mg. de POLYMYXINE par voie rachidienne chaque jour. Dans la nuit qui suit la première injection intra-rachidienne l'état de l'enfant s'aggrave brusquement, des crises convulsives subintrantes surviennent résistant à des doses considérables de gardénal, avec troubles respiratoires, pauses, cyanose généralisée. La thérapeutique par voie rachidienne est cependant poursuivie chaque jour, les injections sont mal supportées et s'accompagnent de choc avec pâleur et hypothermie. Mais fait essentiel la méningite s'améliore, l'état clinique, les anomalies du liquide céphalo-rachidien commençant à se corriger. Après la cinquième injection on diminue la dose à 1 mg. et on espace le rythme un jour sur deux. Cinq jours après le début du traitement par la POLYMYXINE l'examen clinique met en évidence l'existence d'une paraplégie flasque avec abolition de la motricité et des réflexes aux membres inférieurs et rétention d'urines. Cette complication est attribuée aux injections intra-thécales, mais le traitement est poursuivi. Après 8 IR, le LCR s'est éclairci, les cultures sont stériles. Cette paraplégie à une évolution rapidement régressive et 13 jours après sa constatation l'examen neurologique et le tracé encéphalographique sont normaux. L'enfant est revu 6 mois plus tard, son développement psychomoteur est considéré comme satisfaisant.

Des crises convulsives ont été également constatées au cours d'injection IR de POLYMYXINE chez un jeune garçon de onze ans traité par A. DEVRIENDT (6) pour une méningite à Pseudomonas Aeruginosa par un large cocktail antibiotique sans résultat et dont la POLYMYXINE par voie IM (3 mg./kg./j.), et par voie IR 10 mg./IR/j. a permis la guérison.

Alors que les premières IR de POLYMYXINE (10 mg.) n'entraînaient que paresthésies et douleurs des membres inférieurs, l'une d'elles déclenche une crise convulsive généralisée suivie de délire et d'agitation extrême, dont l'intensité nécessite l'institution d'un traitement sédatif par Largactil - Dolosal - Phénergan. Il faut signaler que le jour de cette IR, on avait noté avant l'IR une recrudescence fébrile.

On arrête les injections de POLYMYXINE, les cultures du LCR étant négatives. Les troubles régressent rapidement, seuls persistent des picotements des membres inférieurs, des paresthésies. A sa sortie du service son état psychique et neurologique est jugé normal.

TROUBLES PROLONGES DU TONUS, DE LA MARCHE.-

A côté de ces accidents immédiats graves, on a signalé dans quelques cas des troubles du tonus au décours du traitement par la POLYMYXINE par voie IR (associée ou non à la voie IM).

Une hypertonie dans un cas qui pourrait être rattaché au premier groupe d'accidents. C'est une jeune femme de 21 ans traitée à l'Hôpital "Emibio Ribos" Sao-Paulo (14) pour une méningite à pyocyanique par la POLYMYXINE par voie IR 5 mg./j. et IM qui présente après les injections une agitation extrême, des céphalées violentes, des douleurs lombaires et des membres inférieurs, hypertonie musculaire raideur méningée, le tout rentre dans l'ordre chaque fois avec des sédatifs.

Dans trois cas cités par SWIFT (21) concernant des enfants de 2 à 3 ans traités pour méningite à Hémophilus Influenzae par la POLYMYXINE IR (4 à 6 mg.) s'est manifestée une hypotonie des membres inférieurs persistant plusieurs semaines ou mois, régressant sans laisser de séquelles. Dans deux de ces cas à la POLYMYXINE était associée la pénicilline IR à la dose de 25.000 unités lors de chaque injection. Des troubles de la marche sont parfois mentionnés (A. DEVRIENDT cite un cas d'ataxie passagère (6). E. BRAKELEY (4) présente l'observation d'une fillette noire de 3 ans 1/2 traitée pour méningite à Hémophilus Influenzae par la POLYMYXINE IR 3 mg./injection - 5 injections, qui avait reçu avant ce traitement deux injections de Streptomycine IR, une de 25 mg., la deuxième de 50 mg. Au

décours de sa méningite elle présente des troubles de la marche s'accompagnant d'un signe de Romberg, qui ont complètement disparu lors de sa sortie. L'enfant revue 7 semaines après sa sortie marche normalement, n'a plus aucun trouble de l'équilibre.

DES TROUBLES BENINS

Des céphalées, des lombalgies, des paresthésies, des douleurs des membres inférieurs surviennent au cours de l'injection IR dans de nombreux cas, accompagnées de nausées, de vomissements dans le cas de HAYES-YOW (3) ils ont obligé les auteurs à stopper le traitement par cette voie. Mais dans tous ces cas les troubles régressent rapidement.

En définitive, quel rôle a joué la POLYMYXINE dans les affections où elle a été ainsi utilisée et où sont survenus les accidents et incidents que nous venons d'analyser ? Nous allons essayer d'en dresser le bilan.

Sur 31 méningites à germes gram négatifs traitées par la POLYMYXINE IR :

- 19 à Hémophilus Influenzae,
- 2 à Aerobacter Cloacae,
- 1 à Neisseria Catarrhalis,
- 1 à Moraxella Lwoffi,
- 7 à Pyocyanique,
- 1 à Bacterium faecalis alcaligènes,
- 29 ont guéri sans séquelles,
- 2 décès.

Dans le cas de MABILLE et COCHINARD (16) nous allons voir au chapitre des accidents rénaux dans quelle mesure la POLYMYXINE peut être incriminée.

Dans le deuxième cas présenté par SWIFT et BUSBHY (21) l'enfant âgé de 9 mois, traité par la POLYMYXINE pour une méningite à Hémophilus Influenzae après une amélioration clinique et biologique est décédé d'une méningite secondaire à pneumocoques. La vérification anatomo-pathologique a permis d'éliminer toute lésion imputable à la POLYMYXINE.

Sur ces 29 méningites traitées avec succès :

- 3 accidents graves,
- 1 état de choc avec coma et hypothermie, à la suite d'une de ces injections, mais ce nourrisson de 40 jours était dans un état très grave avant l'institution de ce traitement, état de mal convulsif, collapsus et hypothermie 33°5. Si une première injection de POLYMYXINE-Hydrocortisone a entraîné un choc, celle qui déclenche le coma de plusieurs heures était associée à 5 mg. de streptomycine.

On ne peut donc imputer exclusivement à la POLYMYXINE la responsabilité de cet accident heureusement réversible. Il n'est que juste, de toute manière, de souligner que cet antibiotique a permis la guérison de l'enfant, sans séquelle ; ce résultat est très satisfaisant bien qu'il ait été obtenu au prix d'un accident passager.

Dans le deuxième cas, il s'agit également d'une affection très grave : méningite à Moraxella glucidolytica chez un nouveau-né de onze jours, dont l'état était fort compromis : il avait présenté avant l'institution du traitement IR des crises convulsives et il est difficile d'attribuer de façon certaine l'état de mal convulsif survenu la nuit suivant la première injection de POLYMYXINE IR (donc plusieurs heures après) à la toxicité de l'antibiotique. La paraplégie flasque semble plus aisément se rattacher à la thérapeutique encore que la responsabilité de la méningite elle-même ne soit peut-être pas totalement à écarter, mais elle a régressé promptement et totalement, l'enfant a été guéri complètement de sa maladie très sévère grâce à la POLYMYXINE, et de sa neuropathie malgré la poursuite de la POLYMYXINE. Là encore le bilan final est fort satisfaisant. Quant aux troubles du tonus leur interprétation est difficile, en effet les incidents décrits sont de types très variés (hypertonie ou hypotonie) signalons que dans deux cas, la POLYMYXINE était associée à la Pénicilline, surtout que ces incidents sont bénins et ne donnent lieu à aucune évolution sérieuse.

En définitive des accidents neurologiques peuvent survenir, apparaissant liés à l'introduction intra-rachidienne de la POLYMYXINE, graves ils sont rares et ceux qui ont jusqu'alors décrits se sont montrés d'évolution réversible,

- bénins ils apparaissent vraiment mineurs.

La POLYMYXINE parfois peut partager sa responsabilité avec d'autres agents médicamenteux.

Surtout au moment de former notre opinion définitive nous aurons à nous rappeler que ces accidents sont survenus dans de très mauvais cas dont l'évolution aurait été spontanément fatale : or la guérison est survenue sauf dans deux cas. Ce fait est capital et ne saurait être trop souligné.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

ACCIDENTS RENAUX

Nous avons vu quelle réserves faire sur la part de la POLYMYXINE dans l'étiologie des accidents neurologiques survenus au cours d'un traitement par cet antibiotique par voie intra-rachidienne. Accidents d'ailleurs toujours réversibles sans laisser de séquelles.

Quelle opinion nous faire sur l'effet toxique le plus redouté, la toxicité rénale, d'après ces 203 observations ?

Le cas d'atteinte rénale le plus grave imputé à la POLYMYXINE a été présenté par MABILLE, BERNE, COCHINARD dans "Tunisie Médicale" 1955. (16).

J.L... est adressé à l'hôpital de SFAX où il a subi une intervention chirurgicale (régularisation d'une profonde brèche pariétale droite consécutive à une blessure par balle ayant entraîné une importante perte de substance cérébrale) et dont les suites ont fait craindre l'issue fatale.

A son entrée le malade est comateux il a une hémiplégie gauche, une incontinence sphinctérienne, de la fièvre à 40°. La plaie crânienne est le siège d'une fistule qui se ferme quelques jours après son entrée mais à laquelle succède une méningite à Pyocyanique traitée pendant 48 heures par 2 g./24 h. de chloromycétine. Dès les résultats de l'antibiogramme on administre de la POLYMYXINE par voie intra-musculaire 50 mg./j. et par voie intra-rachidienne 5 mg./j. Après trois jours de ce traitement malgré l'amélioration du liquide rachidien le coma devient de plus en plus profond. La diurèse s'abaisse, l'urée sanguine s'élève à 0,51 g./l., on note la présence d'hématies dans le culot urinaire et d'albumine ; on note une hypertonie plasmatique.

Le malade meurt dans le coma 5 jours après le début du traitement.

Il paraît difficile d'affirmer la responsabilité de la POLYMYXINE dans l'évolution fatale de l'état du malade : il était comateux depuis son entrée ; on avait craint l'issue fatale dans les suites opératoires et le syndrome méningé était venu aggraver encore cet état très précaire.

Il paraît difficile vraiment d'affirmer que ce patient est mort de sa néphropathie aiguë seule et que celle-ci est due à la seule POLYMYXINE. On manque d'ailleurs pour se faire une opinion sur ce cas de renseignements sur les antécédents rénaux du sujet et sur les thérapeutiques administrées lors de la première intervention.

C'est le seul cas sur 203 qui pourrait faire renoncer à la POLYMYXINE administrée par voie parentérale, ce qui fait un pourcentage d'accidents rénaux graves de 0,5 °/o, en admettant que la POLYMYXINE soit en cause dans l'aggravation fatale de l'état du malade. Etat qui semblait objectivement fort compromis avant l'institution du traitement.

Une insuffisance rénale sévère mais passagère et réversible a été constatée chez la jeune malade du Professeur MOLLARET dont nous analyserons l'observation dans le chapitre suivant.

Mises à part ces observations nous avons noté dans 56 cas une albuminurie modérée, transitoire accompagnée dans quelques cas de cylindrurie, leucocyturie, hématurie microscopique disparaissant dès l'arrêt du traitement sans modification du taux de l'urée sanguine ni de la tension artérielle.

Ce sont les 33 cas de KAPLAN et FISCHER (15) sur 66 enfants atteints de coqueluche et traités par la POLYMYXINE par voie intra-musculaire à la dose de 4,8 mg./kg./j. dont les analyses d'urines faites chaque jour durant le traitement et 3 jours après l'arrêt de celui-ci ont montré une albuminurie variant de trace à +++ associée dans presque tous les cas à une discrète leucocyturie. Mais Albumine et leucocytes étaient transitoires et dans tous les cas ont disparu à l'arrêt du traitement.

Les cas cités par JAWETZ, E. BRAKELEY (4) où l'albuminurie fut discrète et transitoire.

Dans le cas cité par TRAPNELL (23) l'enfant de 5 ans 1/2 traité pour une méningite à pyocyanique au décours d'un traitement radiothérapique pour épendymoblastome par Pénicilline, Streptomycine, Oxytétracycline puis Polymyxine 200.000 U. toutes les 4 heures par voie intra-musculaire et 40.000 U. par voie intra-rachidienne, un oedème est apparu au niveau du visage, de la région sacrée 48 heures après le début du traitement par la POLYMYXINE, associé à une albuminurie avec présence de cylindres hyalins et granuleux sans modification du taux de l'urée sanguine.

Mais dans cette atteinte rénale discrète quelle était la part du traitement antibiotique antérieur, de la maladie elle-même, enfin l'état fonctionnel antérieur du rein n'était pas connu, comme dans les cas précités.

Il était intéressant de tenter de connaître de façon précise l'effet de la POLYMYXINE sur le rein sain et sur le rein lésé, ces études ont été faites par ELIARD M., YOW, JOHN H., MAYER au Texas (7) et par ailleurs par HOPPER, JAWETZ, HINMANN (10).

Les premiers étudient un groupe de 10 malades dont ils déterminent le fonctionnement rénal par une mesure de la filtration glomérulaire (clearance à L'Inuline), de la réabsorption tubulaire (acide aminohippurique) des ionogrammes, Ce qui leur permet de les classer en 2 groupes.

Le premier comprend 6 sujets dont le fonctionnement rénal est normal ;
le second 4 dont la fonction rénale est altérée à un degré variable.

Ils leur administrent par voie intra-musculaire 2,5 mg./kg./j. de Polymyxine (en 4 injections) pendant 15 jours.

Ils font des contrôles du fonctionnement rénal chaque semaine pendant le traitement et un mois après l'arrêt de celui-ci.

En voici les résultats.

L'administration de Polymyxine pendant 15 jours, par voie intra-musculaire à la dose de 2 mg,5/kg./j. a entraîné :

- Chez les sujets du 1er groupe, dans 91 °/o des cas une baisse de la fonction tubulaire maximale sans réduction de la filtration glomérulaire. La fonction tubulaire est revenue progressivement à sa valeur antérieure quel que soit le degré d'atteinte rénale enregistré au cours du traitement.

- Chez les sujets du 2ème groupe le même traitement a entraîné des modifications beaucoup plus importantes.

3 patients sur 4 ont présenté une diminution de la fonction tubulaire maximale associée à une diminution nette de la filtration glomérulaire. Chez les 2 malades dont les épreuves fonctionnelles rénales étaient les plus perturbées avant le traitement par la Polymyxine (l'article ne donne pas de faits précis sur ces anomalies rénales) dans un cas la malade a développé une insuffisance rénale aiguë et la restitution de la fonction rénale a été incomplète même un mois après l'arrêt du traitement. Mais cette malade avait une cirrhose sévère.

La seconde malade qui avait présenté une dépression rénale globale recouvra une fonction rénale normale.

La 3ème qui avait une diminution de la fonction tubulaire maximale, étiologie non indiquée, sans réduction de la filtration glomérulaire a également retrouvé son fonctionnement rénal antérieur.

Les auteurs ont conclu de cette étude que la Polymyxine pouvait être administrée sans danger chez les sujets dont le fonctionnement rénal est normal à la dose de 2,5 mg./kg./j. et chez les sujets qui ont une insuffisance rénale à des doses de 2 mg./kg./j. et moindres suivant le degré d'atteinte rénale, chez ceux-ci d'ailleurs l'excrétion de la Polymyxine étant diminuée, la concentration plasmatique devient supérieure à ce qu'elle serait dans le cas d'un rein fonctionnant normalement.

La seconde étude est celle de HOPPER et JAWETZ (10) sur 13 sujets atteints de Pyélonéphrite chronique dont un fonctionnement rénal normal déterminé par la

clearance à la créatinine. Pouvoir de concentration, azote non protéique du sang, taux de créatinine dans le sérum. Mais avec un nombre anormal d'hématies et de leucocytes dans le culot urinaire.

6 ont un degré variable d'atteinte rénale.

Ils administrent aux malades du premier groupe une dose variant de 1.250 à 2.375 mg. de Polymyxine par voie intra-musculaire en 9 à 14 jours, soit 1,7 à 2,2 mg./kg./j.

A ceux du 2ème groupe, des doses de Polymyxine variant de 0,8 à 1,3 mg./kg./j. pendant 6 à 12 jours par voie intra-musculaire et dans les 3 autres cas par voie intra-veineuse à la dose de 50 à 100 mg. dans 250 cc. de sérum dextrosé à 5 °/o. Perfusions qui sont bien tolérées.

Les auteurs concluent de cette étude, que pour les sujets dont le fonctionnement rénal est normal la Polymyxine à la dose de 1,7 à 2,2 mg./kg./j. n'est pas toxique.

Mais chez les sujets dont le fonctionnement rénal est diminué, à des degrés variables la Polymyxine entraîne même à des doses inférieures de 0,8 à 13 mg./kg./j. une dépression transitoire de la clearance à la créatinine : ilq préconisent donc la prudence dans l'emploi de la Polymyxine dans ces cas.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

INCIDENTS GENERAUX BENINS

Dans 119 cas les auteurs ont signalé des troubles généraux à type de vertiges de paresthésies de la région péri-buccale, de nausées vomissements Anorexie somnolence ou irritabilité.

Anorexie et somnolence sont signalée par KAPLAN, FISCHER et KOHN (15) dans 60 cas sur 66 d'enfants traités par la Polymyxine intra-musculaire à la dose de 4,8 mg./kg./j. Mais ces enfants atteints de coqueluche ont certainement reçu un traitement sédatif associé. Et bien que ces symptômes coïncident avec le début du traitement par la Polymyxine et cessent avec l'arrêt de celui-ci, une réserve est à faire quant à la responsabilité de cet antibiotique dans l'étiologie de ces troubles.

Dans les autres cas relevés les affections en cause étaient fort sévères, méningites à Pyocyanique PARK BIEHL et HAMBURGER (20), Septicémies, Pyélonéphrites à Pseudomonas (ELLARD, YOW J., MAYER (7) quelle part attribuer à la toxicité de la Polymyxine dans l'irritabilité, l'insomnie, observées au cours d'une méningite ?

De toutes façons ces troubles sont bénins.

Dans 97 cas ont été attribuées à la Polymyxine soit une recrudescence fébrile, soit une fièvre prolongée.

KAPLAN et FISCHER notent dans 62 cas sur 66 d'enfants atteints de coqueluche et traités par la Polymyxine intra-musculaire, une élévation de la Pyrexie coïncidant avec l'administration de l'antibiotique atteignant 39°-40° dans plusieurs cas et remarquent que cette élévation est d'autant plus importante que les enfants sont plus âgés, qu'elle persiste tant que le traitement est poursuivi.

Dans le cas de SWIFT et BUSHBY (21) méningite à hémophilus influenzae traitée par la Polymyxine intra-musculaire, intra-rachidienne une pyréxie prolongée 17 jours après la stérilisation du LCR ; malgré l'amélioration clinique qui fait accuser la toxicité de la Polymyxine mais le jeune malade recevait en association 50.000 U. de Pénicilline toutes les 4 heures. Et là encore on ne peut pas attribuer à la Polymyxine seule la responsabilité de ce train fébrile persistant.

REACTIONS ALLERGIQUES :

Dans un premier cas cité par SWIFT et BUSHEY (21) l'enfant de 2 ans 1/2 traité pour une méningite à Hémophilus influenzae par Pénicilline et Polymyxine associées présente au 4ème jour de ce traitement un rash au niveau du visage et du tronc qui disparaît en 3 jours malgré la poursuite du traitement.

Dans le 2ème cas présenté par A. DEVRIENDT(6) le malade est traité pour une méningite à Pyocyanique par Pénicilline, Streptomycine, Oxytétracycline, puis Polymyxine par voies intra-musculaire et intra-rachidienne. Les auteurs notent au décours de ce traitement une élévation du taux parallèle des éosinophiles sanguins et du LCR, l'éosinophilie sanguine passe de 3 °/o à 32 °/o. Aucune notion d'allergie n'est relevée dans les antécédents, l'éosinophilie disparaît 48 heures après l'arrêt des intra-rachidiennes. Tandis que l'éosinophilie sanguine s'abaisse à 6 °/o 13 jours après l'arrêt du traitement.

Les auteurs pensent que la Polymyxine est en cause, mais ne l'affirment pas de façon formelle.

Nous retenons de cette étude la survenue possible, mais pas du tout inéluctable d'accidents neurologiques surtout au cours du traitement intra-rachidien. Mais il s'agit de maladie très graves et l'évolution de ces accidents est réversible.

L'aggravation de lésions rénales préexistantes mais la Polymyxine ne paraît pas créer de lésions rénales ; les anomalies passagères qu'elle entraîne n'ont aucune gravité immédiate et sont fugaces.

Les autres accidents signalés ne méritent pas d'être retenus.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

IVème CHAPITRE

Dans ce dossier riche déjà, de la Polymyxine utilisée par voie parentérale, nos trois observations viennent prendre place. Elles apportent à n'en pas douter des arguments en faveur de cet antibiotique administré par cette voie.

La première rapporte l'histoire d'une jeune enfant débilitée par des épisodes infectieux itératifs avec déshydratation grave que vient frapper une septicémie à Pseudomonas aéruginosa : la Polymyxine utilisée à bonne dose par voie veineuse permet la guérison. C'est la première fois en France à notre connaissance, qu'une observation mentionnant l'utilisation de la voie veineuse est publiée.

Cette guérison vient en contre-partie des accidents ou incidents qui ont été imputés à la Polymyxine.

Nous croyons voir là un argument sérieux pour préconiser l'usage de cette voie lorsqu'un apport important de la Polymyxine apparaît nécessaire de manière urgente et pour un certain laps de temps.

La deuxième observation concerne une enfant dont le développement a été très perturbé par une cardiopathie congénitale sévère responsable d'un état si précaire qu'une intervention se révèle indispensable. Celle-ci est pratiquée mais dans les suites opératoires apparaît une méningite aiguë à Pseudomonas aéruginosa peut être favorisée par une perforation digestive, elle-même provoquée ou facilitée par un traitement de Prednisone, institué dans un but hémostatique.

Tout concourt ici à la gravité du pronostic : une enfant d'état général médiocre, affaiblie par sa cardiopathie, une intervention chirurgicale majeure très récente, un traitement par la Prednisone qui provoque une perforation digestive

permet l'introduction d'un germe hautement pathogène exalté par cette médication même. Un traitement antibiotique vigoureux comprenant de la Polymyxine permet une guérison simple sans incident notable. La Polymyxine est adminstrée par la voie musculaire sans aucune manifestation d'intolérance. Quant aux injections intra-rachidiennes (7 au total) elles sont parfaitement supportées, n'entraînant pas même de discrètes manifestations douloureuses au moment où elles sont pratiquées. C'est tout au plus si l'on peut évoquer le rôle possible de la Polymyxine dans la remontée du taux des cellules dans le LCR. Il n'est nullement prouvé, et parfaitement fugace n'a en rien modifié l'évolution excellente.

La troisième enfin relate le cas d'une jeune femme qui à la suite d'un avortement provoqué par nombre de manoeuvres très septiques, déterminant une hémiplégie par embolie gazeuse bientôt compliquée d'une très grave septicémie à pseudomonas ; méningite, endocardite aiguë, pneumopathie, nécroses du plan superficiel dessinant un tableau très sévère. La Polymyxine permet là encore la guérison sans aucune séquelle au prix seulement d'une insuffisance rénale passagère, celle-ci répond d'ailleurs peut-être à d'autres causes que celles de l'action de l'antibiotique. En tout cas elle guérit sans peine et laisse un rein apparemment normal. C'est là vraiment un incident mineur si l'on veut bien prêter attention à la gravité initiale de l'état infectieux.

Là est sans aucun doute le point central de ce débat sur la valeur, les avantages et les inconvénients de la Polymyxine. Elle s'adresse avec une haute efficacité à des infections très sévères dues à des germes très virulents contre lesquels on demeurait jusque là pratiquement désarmé.

L'infection à Pseudomonas est en particulier très redoutable.

Le bacille pyocyanique découvert en 1882 par GESSARD et longtemps considéré comme responsable de surinfections locales, peut aussi déterminer des infections généralisées actuellement en recrudescence depuis l'emploi large des antibiotiques la multiplication des manoeuvres instrumentales.

Déterminant des méningites soient primaires, soient secondaires à un foyer ostéo-mastoïdien, à une intervention neuro-chirurgicale à une inoculation à la faveur d'une Rachicentèse.

Des Septicémies survenant plus volontiers chez des débilités, en particulier chez le nourrisson à la suite de lésions cutanées pharyngées, ombilicales. Associées parfois à des nécroses tégumentaires, une agranulocytose. Possibilité de localisations pulmonaires, pleurales, articulaires.

L'évolution de l'infection généralisée à Pseudomonas Aéruginosa est toujours grave son traitement très inefficace jusqu'à l'avènement de la Polymyxine.

Des Septicémies à Pfeiffer, des méningites survenant fréquemment chez les nourrissons ou dans la première enfance.

Des méningites à germes intestinaux, Colibacilles Friedlander, Salmonelles, Protéus et germes voisins, se rencontrant chez le nouveau-né, le nourrisson, méningites purulentes d'une haute gravité, compliquant les infections intestinales et accompagnées souvent d'un état toxique, dont la mortalité était en 1954 de 90 °/o (P. MOZZICONACCI - Entretiens de Bichat 1954) (18).

Toutes ces infections brièvement énumérées sont extrêmement sévères, leur évolution spontanée est très mauvaise.

L'avantage de la Polymyxine est indiqué assez clairement par ces faits : elle est l'élément majeur de la lutte contre cet agent infectieux, c'est assez dire que sa prescription va être impérieuse dès que le diagnostic sera posé.

Les accidents et incidents imputés à son utilisation doivent-ils y faire renoncer ?

Nous avons retenu deux types d'accidents :

1 - l'injection intra-rachidienne est parfois accompagnée de chocs sévères mais totalement résolutifs, elle peut être suivie de parésies de plus ou moins longues durées, mais aussi totalement résolutives. Ces accidents surviennent rarement.

Cette rareté et leur bénignité à longue échéance interdisant de les considérer comme un obstacle à l'utilisation de la voie intra-rachidienne pour l'introduction de la POLYMYXINE.

Nous pensons que cette voie peut et doit être recommandée lors de l'institution du traitement d'une méningite aiguë due à l'un des germes (-) dont nous venons de dresser la liste.

2 - des accidents rénaux. En fait des minimes perturbations décelées par des examens systématiques minutieux méritent de retenir l'attention des néphrologues, mais ne sauraient interdire le maniement de l'antibiotique. L'aggravation de la déficience d'un rein déjà lésé est plus préoccupante ; mais cette possibilité pour fâcheuse qu'elle soit, ne saurait non plus interdire l'usage d'un antibiotique chez un malade dont le pronostic vital est en jeu de manière aiguë.

Par ailleurs, la posologie a peut être été parfois trop généreuse :

Dans les 31 cas de malades traités par la POLYMYXINE par voie intra-rachidienne, les cas où l'injection intra-rachidienne a été suivie d'accidents immédiats graves : convulsions choc et coma, sont ceux où les doses administrées étaient :

- 2 mg. par intra-rachidienne chez deux nourrissons de 11 et 40 jours
- 10 mg. par intra-rachidienne chez un enfant de 11 ans.

L'Hypotonie, les troubles de la marche ont succédé à des doses de POLYMYXINE de 4 et 6 mg. par intra-rachidienne chez des enfants de moins de 4 ans.

- 10 mg. par intra-rachidienne chez une jeune femme de 21 ans.

Mais une posologie même plus prudente peut sans doute entraîner des accidents. Discuter ici l'immense problème de l'inégale sensibilité des individus aux diverses médications serait hors de propos pour rester dans le domaine de la pratique, au terme de cette étude nous pensons pouvoir fixer ainsi les règles de notre attitude vis-à-vis de l'administration de la Polymyxine par voie parentérale.

Devant une septicémie à certains germes G ⊖ la Polymyxine parentérale peut s'imposer : intra-musculaire ou mieux intra-veineuse posologie 1 à 2 mg.,5/ kg./Pds/J.

Devant une méningite aiguë due à l'un de ces germes le traitement s'enrichit de l'apport intra-rachidien, la posologie suivante peut être conseillée.

Nouveau-né et deux premiers mois de la vie 1 mg./IR-I injection/J.
1ère enfance ..... 2 mg./IR/J.
grand enfant et adulte ..... 5 mg./J. IR.

L'injection sera pratiquée lentement.

Par ce traitement nous faisons peut être courir à ce malade le risque de certains incidents, voire même d'accidents, mais nous savons que notre patient sans ce traitement est le plus souvent condamné à mort.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

CONCLUSIONS GENERALES

Nous rapportons trois observations d'états infectieux dus au Pseudomonas aéruginosa guéris par la Polymyxine B administrée par la voie parentérale.

La première concerne le nourrisson de 1 mois atteint de Septicémie très sévère guérie par la Polymyxine administrée par la voie veineuse.

La deuxième est celle d'une enfant atteinte de méningite aiguë dans les suites immédiates d'une intervention cardiaque majeure.

La troisième est celle d'une jeune femme frappée par une Septicémie compliquant un avortement provoqué.

A propos de ces trois observations et de celles que nous avons pu colliger dans la littérature, nous avons essayé d'analyser les avantages et les inconvénients de l'apport de la Polymyxine par les voies veineuse, musculaire et rachidienne. Les avantages nous paraissent l'emporter de beaucoup, lorsqu'il s'agit d'affections très sévères justiciables de la seule Polymyxine, à la condition d'observer certaines précautions dans la posologie et le mode d'injection, et de tenir compte, si possible, de l'état fonctionnel du rein.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. LELONG

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BENTEGEATT, POUYANNE H., MARC Y, SALLES M.

Meningite à Neisseria Catarrhalis guérison par la POLYMYXINE IR.
Journal de Médecine de BORDEAUX 1960. 4-392.

2 - BERNHEIM, GERMAIN, COURTIEU AL, LOAEC Y et NIVELON

A propos du traitement des méningites purulentes du nouveau-né.
Deux cas suivis de guérison l'un à "aerobacter cloacae" l'autre à "Moraxella glucidolytica" traités par la Polymyxine Intra-rachidienne.
Archives Françaises de Pédiatrie 1959 - 16 - n° 6 - pp. 733-742.

3 - BLATTNER RUSELL. J

Polymyxin in the treatment of meningitis due to pseudomonas aeruginosa
The Journal of Pediatrics - Saint-Louis - 1951 - 38 n° 4 - pp. 530-531

4 - BRAKELEY E.

Report of a case of influenzal meningitis treated with Polymyxin B (Aerospirin)
J. pediatr. U.S.A. 1950 37 n° 1 pp. 42-45.

5 - CAILLONN R.

Le traitement par la POLYMYXINE des gastro-entérites infantiles à Escherichia coli spécifiques.
Thèse LYON 1957.

6 - DEVRIENDT A.

Traitement des méningites à Bacilles Pyocyaniques - BRUXELLES MEDICAL 1955 - 21-37.

7 - YOW, ELIARD M. et MAYER, JOHN H.

Toxicity of Polymyxin B - Human studies with particular reference to evaluation of Renal function - Archives of Internal Medecine. 1953 - 92 n° 2 pp. 248-257.

8 - GAUVREAULT, MOREAU A.

Action de la POLYMYXINE sur les infections à Pseudomonas Aeruginosa
LAVAL Medical - QUEBEC 1953 18 n° 3 pp. 318-324.

9 - GERBAUD P. HELLUY, BURDIN, VAUTHIER M. TH. MONTAND J.

Meningite à Moraxella Iwoffi.
Revue Médicale de Nancy 1957 - LXXXII

10 - HOPPER J. JAWETZ E. HINMANN F.

POLYMYXIN B. in chronic Pyelonephritis - Observations on the safety of the drug and on its influence on the renal infection.
The American Journal of the medical science - 1953 - 225 n° 4 pp. 403-409.

11 - JAMBON M. PASSOURANTP, BERTRANDL, SALVAING J. ROUX J.

2 cas de méningites à bacille pyocyanique - Efficacité de l'Aerospirine.
PRESSE MEDICALE 1953 - 40 p. 61.

12 - JAWETZ E.

Infections with Pseudomonas aeruginosa treated with Polymyxin B
Archives of Internal Medicine. 1952 - 89 n° 1 pp. 90-98.

13 - JAWETZ E.

POLYMYXIN, NEOMYCINE, BACITRACIN - Medicale Encyclopedia
Antibiotics Monographs n° 3.

14 - Hôpital EMIBIOS RIBOS

Meningite por pseudomonas aeruginosa consequents a raquianestesia
Revistapaulists de Medicina - SAO-PAULO - 1956 48 p. 551.

15 - KAPLAN, FISCHER, KOHN

Treatment of Pertussis with Polymyxin B (Aerospirin)
J. Pediat. 1949 35-39.

16 - MABILLE, BERNE, COCHINARD

Un cas de méningite à bacille pyocyanique traitée par la Polymyxine
TUNISIE Médicale 1955 - Février.

17 - MACGILL. MENDELL

Polymyxin in IR
Lancet London 1953 - 6.799 - 1?293.

18 - MOZZICONACCI P.

Méningites suppurées - entretiens de Bichat - 1954 - p. 3.

19 - MANOUKIAN

Ostéomyélitis pubis due to pseudomonas aeruginosa treated with Polymyxin B
A.M.A. Archives of surgery - 1953 - 67 n° 6.

20 - PARKJ. BIEHL. MD. HAMBURGER M.

Polymyxin Therapy of meningitis following Procedures on central nervous system.
Archives of International Medicine 1954 93-3

21 - SWIFT P. BUSHBY

Haemophilus influenzae meningitis treated with Polymyxin B
Lancet 1951 - vol. 261 n° 6675 pp. 183-190.

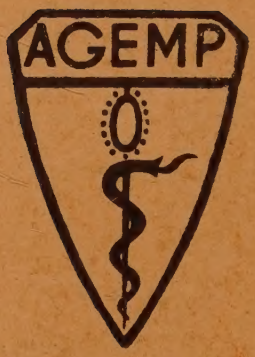
22 - TEITEL M. FLORMAN-AL.

Endocardite Post-Opératoire due à Pseudomonas Aeruginosa
Rapport d'1 cas suivi de guérison.
J.A.M.A. 2.960 - 172 - 4 - 115-329.

23 - TRAPNELL D.-H.

Pseudomonas Pyocyanic meningitis successfully treated with Polymyxin.
The Lancet 1954 - 6815 pp. 759-761.

:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90